

# **A FLUOROS KÉMIA SZÜLETÉSE ÉS FEJLŐDÉSE**

ÉRTEKEZÉS

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA DOKTORA  
CÍMRE TÖRTÉNŐ PÁLYÁZATHOZ

**RÁBAI JÓZSEF**

EÖTVÖS LORÁND TUDOMÁNYEGYETEM

BUDAPEST, 2010. FEBRUÁR

<b>Tartalomjegyzék</b>	<b>2</b>
<b>Köszönetnyilvánítás</b>	<b>4</b>
<b>Rövidítések</b>	<b>5</b>
<b>1. A FLUOROS KÉTFÁZISÚ KATALÍZIS FELFEDEZÉSE</b>	<b>6</b>
1.1. A fluoros kétfázisú koncepció	6
1.1.1. Katalizátor-elválasztás víz nélkül: olefinek fluoros kétfázisú hidroformilezése	7
1.1.2. Egyfázisú katalízis és kétfázisú katalizátor-elválasztás: fluoros hidroformilezés	8
1.1.3. EP 0633062 B1 (1995)	9
1.1.4. US 97-91828 (1997)	10
1.2. Folyadék-folyadék kétfázisú rendszerek	11
1.3. Fluoros oldószerek	12
1.4. Fluoros-szerves fázishomogenizálás: CO <sub>2</sub> nyomással	14
<b>2. FLUOROS KÉMIAI KÉZIKÖNYV 2004</b>	<b>16</b>
2.1. Bevezetés	16
2.2. Könyvszemle	17
<b>3. A FLUOROS KÉMIA EVOLÚCIÓJA</b>	<b>18</b>
3.1. A fluoros kémia technikája és módszerei	18
3.1.1. Fluoros kétfázisú katalízis	18
3.1.2. Zöld katalízis fluoros kémia alkalmazásával	18
3.1.3. Fluoros szintézis	19
3.1.4. Takarítógyanták	22
3.1.5. Fluoros reagensek	22
3.1.6. Fluoros védőcsoportok és fluoros fázisjelzők	22
3.1.7. Fluoros kötőelemmel elősegített kémiai szintézisek	23
3.1.8. Fluoros áramló oldatos mikroreaktor technológia	23
3.2.9. [ <sup>18</sup> F]-Radioizotóp-jelzett diagnosztikumok és vegyületek szintézise	23
<b>4. FLUOROS KATALÓGUS KÉMIA</b>	<b>24</b>
<b>5. FLUOROFILITÁS, SPECIFIKUS FLUOROFILITÁS ÉS FLUOROSSÁG TERVEZÉSE: FLUOROFILIZÁCIÓ</b>	<b>26</b>
<b>6. FLUOROS ÉS INVERZ FLUOROS AMFIFIL-VEGYÜLETEK SZINTÉZISE</b>	<b>33</b>
6.1. Perfluoralkilmetil-dimorfolinofoszfátok	34
<b>7. FLUOROFIL VEGYÜLETEK SZINTÉZISE</b>	<b>35</b>
7.1. Perfluoralkilezett aromás vegyületek	35
7.2. Perfluoralkilmetil-aminok	35
7.3. Perfluoralkil-etének	35
7.4. Perfluoralkil-propének	35
7.5. 3-Perfluoralkil-propanol	36
7.6. 3-Perfluoralkil-propil-aminok	37
7.7. Új, Mitsunobu módszer fluorofil és lipofil szekunder aminok előállítására	38
7.8. 2-(Nonafluor- <i>terc</i> -butiloxi)etil-aminok	38
7.9. Optikai rezolválás fluoros (+)- $\alpha$ -feniletilamin-származékok alkalmazásával	39
7.10. Fluoros-éterek	40
<b>8. A FLUOROS AMINOK ELEKTROKÉMIAI ALKALMAZÁSAI</b>	<b>43</b>
8.1. Perfluoréterek és perfluortrialkilaminok koordinatív tulajdonságai	43
8.2. Fluoros ionofor vegyületek potenciometrikus pH meghatározásokhoz	43
8.3. Fluoros polimer membránok ionofór-alapú ionszelektív potenciometriához: Mennyire inert a Teflon AF?	44
<b>9. MOLEKULASZERKEZET ÉS FIZIKAI TULAJDONSÁGOK KAPCSOLATA</b>	<b>43</b>
9.1. Olvadáspont	45
9.2. Oldhatóság	45
9.3. Fluoros arany nanoklaszterek szintézise	46

<b>10.</b>	<b>HATÉKONY ELVÁLASZTÁSI MŰVELETEK</b>	<b>47</b>
10.1.	Fluoros folyadék-folyadék extrakció	47
10.2.	Vízgőzdesztilláció	48
10.3.	Fluoros desztilláció	48
10.4.	Fluoros kristályosítás	48
<b>11.</b>	<b>AZ ÉRTEKEZÉSHEZ CSATOLT DVD-LEMEZ TARTALOMJEGYZÉKE</b>	<b>49</b>
<b>12.</b>	<b>IRODALMI HIVATKOZÁSOK</b>	<b>50</b>

## **Köszönetnyilvánítás**

Köszönetet mondok mindazoknak, akik megérdemlik.

## Rövidítések és jelölések jegyzéke

<i>AIBN</i>	1,1-Azo- <i>bis</i> -(izobutironitril)
$\text{Ar}_4\text{PorH}_2$	mezo-tetrakis(Aril)porfirin (szabad ligandum)
<i>BTF</i>	Benzotrifluorid ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CF}_3$ )
<i>f</i>	Fluorofilítás
$f_{\text{spec}}$	Specifikus fluorofilítás
<i>FC-72</i>	Perfluorhexán izomerek keveréke ( $\text{C}_6\text{F}_{14}$ )
<i>F</i> -amfifil	fluoros amfifil
<i>F</i> -bután	perfluorbután, vagy 1,1,1,2,2,3,3,4,4,4-dekafluorbután
GC	Gázkromatográfia
<i>HB</i>	<i>hydrogen bonding</i> , hidrogénkötés
<i>HOMO</i>	A legmagasabb betöltött molekulapálya.
<i>LUMO</i>	A legalacsonyabb betöltetlen molekulapálya
<i>MS</i>	<i>Tömegspektrometria</i>
<i>P</i>	<i>Megoszlási hányados</i>
<i>QSA(P)R</i>	<i>Quantitative structure-activity (property) relationship</i> kvantitatív szerkezet-(tulajdonság) hatás összefüggés
Ref. <sup>xyz</sup>	Ref. <sup>xyz</sup> azt jelöli, hogy az <sup>xyz</sup> számú referencia korábban már szerepelt, ezért az elektronikus kéziratban az így jelölt irodalmi hivatkozásokra a „hiperlink” inaktív
<i>NN</i>	<i>Neural Network</i> , Neurális hálózat
<i>NMP</i>	N-metil-pirrolid-2-on
Pc	Ftalocianin
<i>PMCH</i>	perfluor(metilciklohexán), ( <i>c</i> - $\text{CF}_3\text{C}_6\text{F}_{11}$ )
$\text{PorH}_2$	Porfirin (szabad ligandum)
<i>sc</i> - $\text{CO}_2$	szuperkritikus széndioxid
<i>TBAF</i>	<i>Tetrabutyl ammonium fluorid</i> : $[(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+\text{F}^-]$
<i>TMS</i>	Tetrametil-szilán
<i>WHIM</i>	<i>Weighted Holistic Invariant Molecular</i> (Todescini-féle paraméterek)

## 1 FLUOROS KÉTFÁZISÚ KATALÍZIS FELFEDEZÉSE

### 1.1. A fluoros kétfázisú koncepció

A fluoros kétfázisú rendszer koncepcióját egy titkosított kutatási-fejlesztési programban, dr. Horváth István Tamás projektvezetővel együtt dolgoztam ki az *Exxon Research & Engineering Co., Központi Kutató Laboratóriumában* (Annandale, NJ). A projekt igazi célja egy a metán metanollá történő szelektív oxidációjára alkalmas ipari eljárás kidolgozása volt.

A program ipari jelentőségét az indokolja, hogy a metán, bár fontos energiahordozó és vegyipari nyersanyag, a folyékony energiahordozókhoz képest sokkal drágábban szállítható. Ezt a többletköltséget a gáz cseppfolyósítása és a szükséges biztonsági berendezések üzemeltetése indokolja. Különösen költséges a gáz szállítása alacsony hőmérsékletű klimatikus környezetben.

Egy hatékony metán→metanol konverziót biztosító eljárás birtokában viszont lehetőség nyílna a sarkvidéki lelőhelyen termelt metán részleges oxidációjával elektromos energiát termelni és az olcsóbban szállítható metanolt, mint vegyipari nyersanyagot távoli, de kedvező klimatikus földrajzi körzetekben telepített feldolgozó üzemeknek átadni. Ezért a metán konverzió lehetősége már régóta foglalkoztatja az érdekelt ipari menedzsereket és kutatókat.<sup>1</sup>

A feladat nem egyszerű, hiszen a metán és O<sub>2</sub> között végbemenő reakció első lépésének a legnagyobb az aktiválási energiája, míg az intermedierként fellépő metanol sokkal gyorsabban tovább alakul formaldehiddé, majd végül szén-dioxiddá és vízzé. Ezzel szemben bizonyos baktériumok mono-oxigenáz enzimjei enyhe körülmények között képesek a metán metanollá történő szelektív átalakításra. Meg kell említeni, hogy az előbbi enzim az oxidációs reakció során olyan konformációs változást szenved, hogy a metanol molekulát születése pillanatában eltávolítsa aktív centrumából, és ilyen módon annak továbboxidálására nincs lehetőség.<sup>2</sup> Így feladatunk egy olyan molekuláris méretű „reakcióállomás” kigondolása és tesztelése volt, mely az előbbi enzimekhez hasonlóan a metanol molekulát képződése pillanatában eltávolítja a katalizátor aktív centrumától.

A tervezés és a fluoros kétfázisú rendszerek koncepció kialakulásának további részleteit megismerhetjük dr. Horváth István Tamás személyes visszaemlékezéséből, mely a 2004-ben megjelent [\*Handbook of Fluorous Chemistry\*](#) című monográfia nyitó fejezetében olvasható.<sup>3</sup>

Egy intuitív és naiv elképzelés szerint a perfluoralkánok és az ahhoz hasonló fluorokarbon típusú vegyületek szételegyedését a molekuláris dimenziókra extrapolálva született az a gondolat, hogy a katalitikus fémcentrum közeléből a mérnöki megtervezett fluoros katalizátor-prekursor ligandumok perfluoralkil-csoportjai a képződő metanol molekulát konformációs mozgásuk során eltávolítják a fémcentrum közeléből, majd amikor kellő mennyiség összegyűlik belőlük, azok fázisszeparálódás révén önnálló folyékony metanol fázist alkotnak („katapult reakció”).

A fluoros kétfázisú koncepció kidolgozása 1992 novemberében már elérte egy szabadalmi emlékeztető szintjét (Horváth, I. T., Rábai, J.: *Patent Memorandum* 11.20.92.), amit kilenc hónapon belül egy szabadalmi bejelentés követett (US 1993-88706 A 19930708). Első [\*szabadalmunk\*](#) az Exxon Research & Engineering Co., USA számára a fluoros koncepció különféle alkalmazásaira igényel védelmet; mint amilyen például a hidroformilezés, hidrogénezés, oxidáció és extrakció.<sup>4</sup>

A következő évben (1994) a [\*"Facile catalyst separation without water: Fluorous biphasic hydroformylation of olefins"\*](#) címmel megjelent *Science* közleményünk a *fluoros kémia* kezdetét jelenti.<sup>#</sup>

---

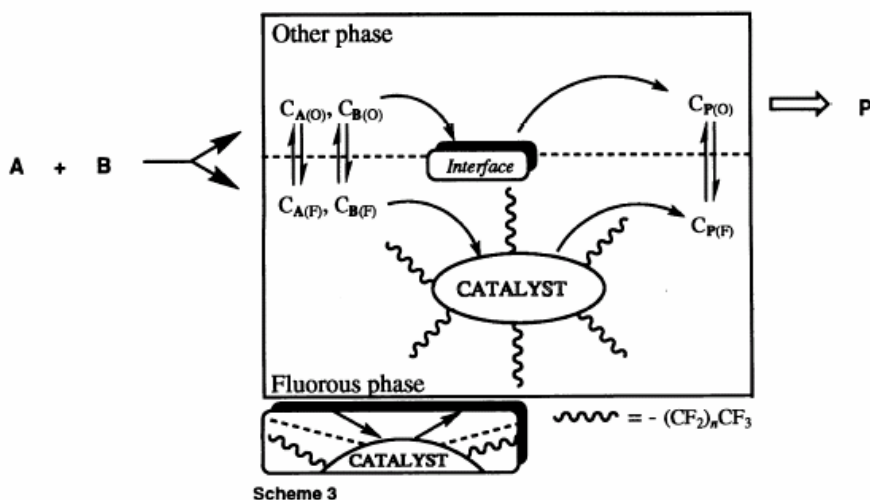
<sup>#</sup> Hazatérésem (1993) után egy Exxon-ELTE szerződés keretében tovább folytatattam az ipari titkot képező kutatásaimat. Ennek eredményeként hatékony eljárást dolgoztam a *meso*-tetrakis-(perfluorheptil)-porfirin és más vegyületek előállítására (1994. 06), az átadott mintákat oxidációs modellreakciókban használták ligandumként.

Az első fluoros preparátumot, egy fluorokarbonban oldódó kobalt-ftalocianin komplexet, George van Dyke Tiers nyomán [brutális perfluoralkilezéssel](#) 1992 őszén egy 280°C hőmérsékletű Wood-fém fürdő alkalmazásával titokban készítettem el, ugyanis az előbbi ötvözet beszerzése és használata New Jersey államban a levegőtisztasági törvény alapján hatósági engedélyhez kötött.<sup>5</sup>

*Első eredményeink a fluoros Co-ftalocianin és fluoros foszfin szintézise, fluoros extrakció, az 1-decén és oktén fluoros kétfázisú hidroformilezése; szénhidrogének és aromás kénvegyületek katalitikus oxidációja O<sub>2</sub> reagenssel, melyek a következő négy alfejezetben (1.2.1; 1.2.2; 1.2.3; 1.2.4.) kerülnek bemutatásra.*

### 1.1.1. [Katalizátor elválasztás víz nélkül: Olefinek fluoros kétfázisú hidroformilezése.](#)<sup>6</sup>

Egy új koncepciót fejlesztettünk ki (Horváth, I. T.; Rábai, J. 1994.) sztöchiometrikus és katalitikus kémiai átalakítások kivitelezésére, ami azon alapszik, hogy a részlegesen vagy teljesen fluorozott vegyületek korlátozottan elegyednek a (folyékony) nemfluorozott vegyületekkel. A fluoros kétfázisú rendszer (FBS) két folyékony fázisból áll, egy fluoros fázisból, mely az oldott reagenst vagy katalizátort tartalmazza, és egy másik fázisból, ami olyan hagyományos szerves vagy nem szerves oldószer lehet, mely a fluoros fázisban korlátozott vagy elhanyagolható oldékonysággal rendelkezik. A fluoros fázist úgy definiálták, mint a kétfázisú rendszer fluorokarbonban (pl. perfluoralkán, perfluoréter és perfluor trialkil-amin) gazdag fázisa. Egy fluoros reagensnek vagy katalizátornak megfelelő mennyiségű fluoros egységet kell tartalmaznia ahhoz, hogy kedvezményezetten vagy kizárólagosan a fluoros fázisban oldódjon. A leghatékonyabb fluoros egységek a nagyobb szénatomszámú egyenes vagy elágazó perfluoralkil-láncok, melyek heteroatomokat is tartalmazhatnak. A kémiai átalakulások a fluoros fázisban és a két nem elegyedő fázis határán egyaránt végbemehetnek.



1.1. ábra. Fluoros kétfázisú katalízis eredeti vázlat (Science 1994, 266, 72-75.)

Az első két példa fluoros kétfázisú rendszerek alkalmazására a ródium toluolból történő extrakciója és terminális olefinek hidroformilezése. Az a tény, hogy katalizátorok vagy reagensok és a reakciótermékek fluoros módszerek alkalmazásával enyhe körülmények között gyakorlatilag teljes mértékben elválaszthatóvá tehetők, új megoldást kínál a homogén katalizátorok és reagensok ipari alkalmazásával és környezetkímélő eljárások kifejlesztésével foglalkozó kutatók számára.

**Perfluoralkilezés.** Egy argon alatt lezárt vastagfalú Pyrex csőben 0.5 mmol kobalt(II)-ftalocianin és 5 mmol perfluordecil-jodid keverékét 12 h át 250 °C, majd további 2 h át 290 °C hőmérsékleten hevítjük. Az aceton-szárazjég hűtőkeverékben lefagyasztott csövet felnyitjuk, majd a reakció termékét szobahőmérsékleten 40 ml perfluorhexánnal extraháljuk. Eztán az oldószert vákuumban lepároljuk, míg az illékony melléktermékeket 100 °C hőmérsékleten motorvákuum alkalmazásával távolítjuk el.

**Fluoros foszfin.** Egy 100-ml térfogatú üvegbélésű autoklávba N<sub>2</sub> alatt 35 g (100 mmol) 1H,1H,2H-perfluor-1-oktén, 0.6 g azobisz(izo-butíronitril), és 0.85 g (25 mmol) PH<sub>3</sub> reagenseket juttatunk szobahőmérsékleten. Ezután az elegyet kevertetés közben felmelegítjük 100 °C hőmérsékletre és 2 h át ott tarjuk. A reaktort ezután szobahőmérsékletre hűtjük, majd a reagálatlan PH<sub>3</sub> gázt egy 37% vizes formaldehid oldatot és 0.05 % RhCl<sub>3</sub> katalizátort tartalmazó csapdával elnyeletjük. A nyerstermék GC és <sup>31</sup>P NMR (CF<sub>2</sub>ClCCl<sub>2</sub>F) analízise H<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CF<sub>3</sub> (2%, -139.3 ppm, t, J<sub>P-H</sub> = 189 Hz), HP[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CF<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (4%, -67.1 ppm, d, J<sub>P-H</sub> = 194 Hz) és P[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CF<sub>3</sub>]<sub>3</sub> (20%, -24.9 ppm) jelenlétét mutatta. További azobisz(izo-butíronitril) (0.25 g) hozzáadása után az elegy 8 h át 80°C hőmérsékleten történő hevítése a mono- és dialkilfoszfinok eltűnéséhez vezetett. A reakcióelegyet 25 ml perfluorhexánnal (C<sub>6</sub>F<sub>14</sub>) hígítjuk, és azután toluollal mossuk (4×15 ml). A nyerstermék vákuumdesztillációja (155 °C/0.30 torr) 26% analitikailag tiszta trisz(1 H,1 H,2H,2H-perfluoroktil)foszfint eredményez.

**Extrakció.** Argon alatt 12.9 mg (0.05 mmol) Rh(CO)<sub>3</sub>(acac) halványsárga színű 35 ml toluolos oldatát 0.3 mmol P[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CF<sub>3</sub>]<sub>3</sub> 35 ml C<sub>6</sub>F<sub>11</sub>CF<sub>3</sub>-as oldatával elegyítjük. A kialakuló kétfázisú rendszer egy szintelen felső és egy halványsárga színű alsó fázisból áll, ami a ródiom toluolos fázisból a fluoros fázisba történt áthelyeződését jelzi.

#### 1.1.2. Egyfázisú katalízis és kétfázisú katalizátor elválasztás: fluoros hidroformilezés

##### *A ródiom/fluoros foszfin [HRh(CO){P[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CF<sub>3</sub>]<sub>3</sub>} hidroformilező rendszer.*

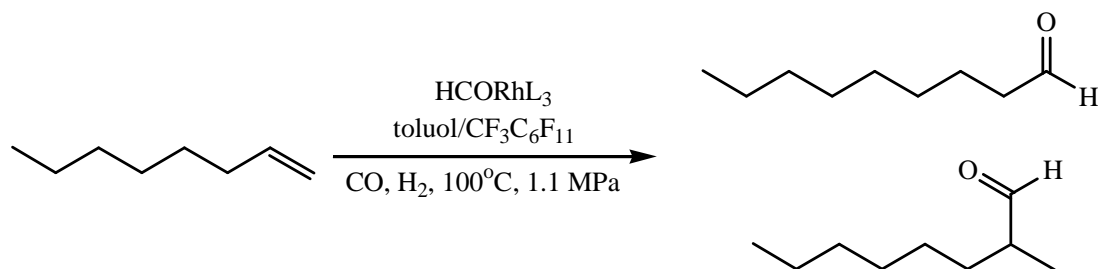
Az 1-decén hidroformilezését fluoros fázisban oldódó P[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CF<sub>3</sub>]<sub>3</sub> módosított ródiom katalizátor jelenlétében vizsgálták 100°C hőmérséklet és 1,1MPa CO/H<sub>2</sub> (1:1) nyomás mellett, 50/50 térfogat% toluol/C<sub>6</sub>F<sub>11</sub>CF<sub>3</sub> elegyben, amely 100°C felett homogén fázist alkot. Az előbbi foszfin kiválasztása különböző hosszúságú szigetelő -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- láncokat tartalmazó P[(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>y</sub>CF<sub>3</sub>]<sub>3</sub> (x=0, y=2,4 és x=0-5, y=2) modell foszfinok elektronikus tulajdonságainak szemiempirikus számítása alapján, míg szintézise PH<sub>3</sub> és CH<sub>2</sub>=CH(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CF<sub>3</sub> reakciójával történt.

A fluoros HRh(CO){P[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CF<sub>3</sub>]<sub>3</sub>} (1) katalizátor szerkezete C<sub>6</sub>F<sub>11</sub>CF<sub>3</sub> oldatban, a toluolban oldódó HRh(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (2) és a vízben oldódó HRh(CO){P(m-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>Na)<sub>3</sub>}<sub>3</sub> (3) komplexekéhez hasonlít. 1 toluolos oldatának nagynyomású NMR mérése (2,1-8,3 MPa CO/H<sub>2</sub> (1:1)) alapján megállapítható, hogy az egyensúlyban van a HRh(CO)<sub>2</sub>{P[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CF<sub>3</sub>]<sub>2</sub>} (4) intermediérral. Kinetikai vizsgálatok bizonyítják, hogy a reakció elsőrendű az 1-decén szubsztrátum és a Rh katalizátor tekintetében is. Míg a P[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CF<sub>3</sub>]<sub>3</sub> felesleg gátolja a reakciót, addig az a normál:izo (n/i) aldehyd-arányt növeli. A Rh/P[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CF<sub>3</sub>]<sub>3</sub> pár katalitikus aktivitása hasonló a nemfluoros Rh/P[(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>]<sub>3</sub> analógéhoz, viszont egy nagyságrenddel kisebb, mint a Rh/PPh<sub>3</sub> rendszeré. Meglepő, hogy a Rh/P[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CF<sub>3</sub>]<sub>3</sub> rendszer szelektivitása (n/i) közelebb van a Rh/PPh<sub>3</sub>, mint a Rh/P[(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>]<sub>3</sub> esetén mérhető értékhez. Az 1-decén Rh/P[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CF<sub>3</sub>]<sub>3</sub> katalizátorral történő szemi-folytonos hidroformilezése során megvizsgálták a fluoros kétfázisú katalizátor visszanyerhetőségét. Így módon kilenc egymást követő reakció/elválasztás ciklus során a teljes katalitikus ciklusszám nagyobb volt, mint 35 000, míg a Rh veszteség 1,18 ppm/mol undekanal értéket mutatott. Az etilén folyamatos hidroformilezésére is megvizsgálták a fluoros Rh/P[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CF<sub>3</sub>]<sub>3</sub> katalizátor hatékonyságát magas forráspontú fluoros FC-77 oldószert használva, mely lehetővé tette, hogy a képződő propanal folyamatosan eltávozzon a reakció hőmérsékletén (110°C). A Rh/P[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CF<sub>3</sub>]<sub>3</sub> rendszer hosszú távú hőmérséklet-stabilitása jobbnak bizonyult, mint a Rh/PPh<sub>3</sub> katalizátoré.



Következésképpen a  $\text{Rh}/\text{P}[\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CF}_2)_5\text{CF}_3]_3$  az első olyan katalizátor rendszer, mely egyaránt alkalmas kis és nagy molekulatömegű olefinek hidroformilezésére és lehetővé teszi a képződött aldehydek és a fluoros katalizátor egyszerű elválasztását.

**Az 1-decén és 1-oktén hidroformilezése.** Egy 350 mL-es autoklávban elhelyezzük 0.05 mmol  $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{CH}_3\text{CO}-\text{CHCOCH}_3)$  35 ml toluolos és 2.00 mmol  $\text{P}[\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CF}_2)_5\text{CF}_3]_3$  35 ml  $\text{C}_6\text{F}_{11}\text{CF}_3$ -os oldatát, majd azt 75 psi (5 atm)  $\text{CO}/\text{H}_2$  (1:1) nyomáson 100 °C-ra hevítjük. Egy 75 ml térfogatú nyomásbombában elhelyezünk 158 mmol 1-decént és azt az autoklávhoz kapcsoljuk. Amikor az autokláv hőmérséklete eléri a 100 °C értéket, az 1-decént az autoklávba juttatjuk 150 psi (10 atm)  $\text{CO}/\text{H}_2$  (1:1) nyomású gázeleggyel, és a reakciót végig ezen a nyomáson vezetjük. A reakció végeztével a reaktort szobahőmérsékletre hűtjük, és a gázokat lefúvatjuk, majd a kétfázisú reakció elegyet  $\text{N}_2$  alatt egy választótölcsérben elválasztjuk. A használt fluoros fázis  $^{31}\text{P}$ -NMR és GC elemzése bizonyítja, hogy a foszfin ligandum változatlan maradt a reakció során. A felső fázist egy tiszta és katalitikusan inaktív autoklávban helyezzük el, melyhez 30 ml 1-oktén 35 ml toluolos oldatát adjuk, majd 75 psi (5 bar)  $\text{CO}/\text{H}_2$  (1:1) nyomás alatt 100 °C-ra hevítjük. Ezután az elegyet 150 psi (10 bar)  $\text{CO}/\text{H}_2$  (1:1) nyomást alkalmazva 24 h át 100 °C hőmérsékleten hevítjük. Az elegy GC elemzése csak nyomnyi mennyiségű 1-oktén konverziót jelzett. Ezzel ellentétben, amikor az alsó fázist helyezzük az autoklávba, az 1-oktén hidroformilezése 85% nonánál izomerek képződésével jár, melyben az n/i arány 2,9 és még 8% oktén izomerek mutathatók ki.



1.2. ábra. Az 1-oktén fluoros kétfázisú hidroformilezése

**Oldószerveszteség.** Egy 3 ml térfogatú 1-decén (20%) és 1-undekanal (80%) elegyet 3 ml  $\text{C}_6\text{F}_{11}\text{CF}_3$ -mal hozzuk egyensúlyba 40°C hőmérsékleten, majd az alsó és felső fázist GC segítségével elemezzük: felső fázis összetétele 2.7%  $\text{C}_6\text{F}_{11}\text{CF}_3$ , 19.5% 1-decén, és 77.8% 1-undekanal; míg az alsó fázisé 99.3%  $\text{C}_6\text{F}_{11}\text{CF}_3$ , 0.7% 1-decén és nyomnyi mennyiségű 1-undekanal.

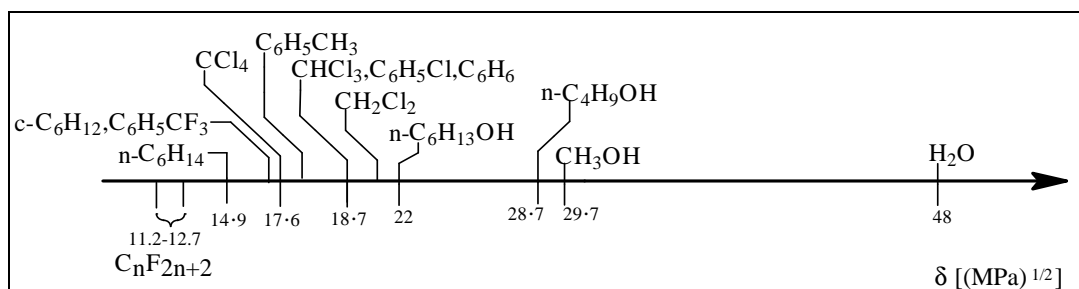
### 1.1.3. EP 0633062 B1 (1995)

[Fluoros többfázisú katalizátor vagy reagens-rendszerek környezetbarát oxidációs, vagy hidroformilezési vagy extrakciós eljárásokhoz](#)<sup>4</sup>

Az új fluoros többfázisú módszerek alkalmasak arra, hogy sztöchiometrikus és katalitikus kémiai átalakításokat oldatfázisban vezessünk le. A fluoros jelző egy olyan C—F kötésekben gazdag szerves molekulára utal, amelynek  $\text{sp}^3$  hibridállapotú szénatomjaihoz valamennyi hidrogénatom helyett fluoratomok kapcsolódnak. A fluoros többfázisú rendszerek egyik összetevője a fluoros fázis, ami fluoros oldószerből, – tipikusan fluorokarbon vagy fluorhidrokarbon–, és egy olyan reagensből vagy katalizátorból áll, mely elegendő számú fluoros egységet tartalmaz ahhoz, hogy kedvezményezetten oldódjon a fluoros fázisban, és a fluoros és nemfluoros fázishatáron tartózkodjon. A nemfluoros oldószer bármely hagyományos szerves vagy szervetlen oldószer lehet, melynek korlátozott vagy elhanyagolható az oldhatósága a fluoros fázisban és képes a reakciótermékek feloldására; pl. egy nemfluoros oldószer Hildebrand paramétere legalább  $18 \text{ MPa}^{1/2}$ .

A reakció egyaránt végbemehet a fluoros fázisban és a két fázis határán. A fluoros többfázisú rendszerek megkönnyítik a fluoros katalizátor vagy az elhasznált fluoros reagens elválasztását, így szelektív reagensek és katalizátorok használatát teszik lehetővé, melyek zöldebb eljárások kialakításához vezethetnek.

A szabadalmi leírásban a lehetséges nemfluoros oldószeres felsorolása helyett azok legáltalánosabb megadása történt, nevezetesen igénybejelentés minden olyan szerves és szervetlen oldószer (i) alkalmazására, melynek Hildebrand-féle oldhatósági paramétere ( $\delta$ ) nagyobb, mint a széntetrakloridé (1.1. ábra).<sup>8</sup>



1.3. ábra. Tipikus oldószeres Hildebrand-féle oldhatósági paramétere ( $\delta$ )

Íly módon a szabadalom széles védeltséget biztosított a tulajdonos Exxon Research and Engineering Company számára. A Hildebrand-féle oldhatósági paramétereket korábban sikeresen alkalmaztam az általam kidolgozott folyadék-folyadék extrakción alapuló optikai rezolválási eljárás hatékonysága oldószerfüggésének értelmezésére.<sup>9</sup>

#### 1.1.4. US 97-91828 (1997)

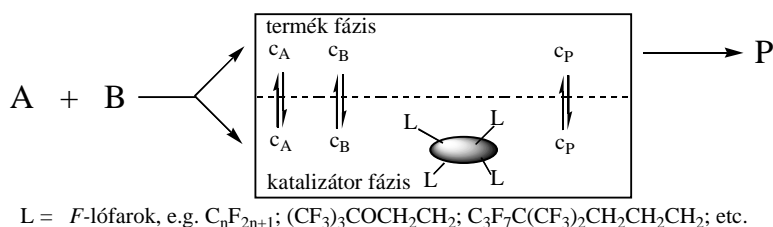
[Fluorozott ill. perfluorozott fém-komplexek, mint a többfázisú rendszerek katalizátorai és extraktánsai.](#)<sup>10</sup> Fluoros többfázisú rendszerek alkalmazhatók sztöchiometrikus és katalitikus kémiai átalakításokra a következő vegyületek felhasználásával: (1) perfluoralkilfitalocianin fém-komplex, ahol a fém Ru, Fe, Co, Os, Rh és Ir, (2) perfluoralkil-5,10,15,20-tetrakis(z(pentafluorfenil)porfirin) fém-komplexei, és  $ClM[P[(CH_2)_nR_{fm}]_3]_3$ ,  $ClM[P[O(CH_2)_nR_{fm}]_3]_3$ ,  $HM(CO)_x[P[(CH_2)_nR_{fm}]_3]_{4-x}$  és  $HM(CO)_x[P[O(CH_2)_nR_{fm}]_3]_{4-x}$ , ahol M = Co, Rh, Fe, Os, és Ir lehet.

A fluoros fázisban oldódó fémkomplexek oxidációs- és hidroformilezési reakciók katalizátoraiként, míg ezek prekursor foszfin- és porfirin-ligandumai komplexképző ágensként használhatók fém-ionok nemfluorozott oldószeresből történő fluoros extrakciója során.

## 1.2. Folyadék-folyadék kétfázisú rendszerek

A termékektől könnyen és gyorsan elválasztható reagensek/katalizátorok tervezése a zöld kémia egyik legaktívabban tanulmányozott területe.<sup>11</sup> Bár a szilárd halmazállapotú katalizátorok a gáz- és folyékony termékek egyszerű elkülönítését teszik lehetővé, szelektivitásuk gyakran alacsony, amit a felszínükön jelenlévő különböző aktivitású centrumok okoznak. Az oldódó (homogén) reagensek/katalizátorok szelektivitása ezzel szemben különösen magas lehet, amit tervezett aktív centrumuk molekuláris szintű meghatározottsága okoz, viszont itt a termékek elkülönítése nem egyszerű, ami komoly akadály lehet az ipari eljárások kifejlesztése során.

A homogén és heterogén katalízis előnyös tulajdonságait egyesíti a folyadék-folyadék kétfázisú kémia, ahol a folyékony termékek az egyik és az oldódó katalizátorok a másik fázisban dúsulnak.<sup>12</sup> Egy hatékony folyadék-folyadék kétfázisú rendszer egy első (reagens/katalizátor) fázisból és az előbbiben korlátozottan oldódó második (termék) fázisból hozható létre, ahol az első fázis a benne kedvezményezetten oldódó katalizátort/reagenst tartalmazza (1.2. ábra).<sup>13</sup>



1.4. ábra. Folyadék/folyadék kétfázisú katalitikus rendszerek vázlatja

A katalizátor vagy reagens fázis fő komponensét alkotó oldószer kiválasztásához a termék és a kiindulási anyag oldhatósági tulajdonságait kell figyelembe venni. Egymással nem elegyedő oldószerek kiválasztásában jól használható az ún. Hildebrand-féle oldhatósági paraméter skála melyen a kicsi és nagy kohéziós energiasűrűségű folyadékok egymástól távol helyezkednek el, ami korlátozott oldódást, illetve elegyedést jelent (1.3. ábra, 9. oldal). Ha két oldószer Hildebrand-féle paramétere azonos, vagy egymáshoz közeli értékű, akkor ezek korlátlan elegyedése várható, feltéve, hogy moltérfogatuk közel azonos értékű. Ez tulajdonképpen a régóta ismert *hasonló hasonlót old* szabály egyparaméteres megjelenítése.<sup>Ref.8, 14, 15</sup>

A reagens és katalizátor oldhatósága elegendő számú és megfelelő méretű oldhatóságot kiváltó csoport (L, 1.2. ábra) beépítésével szabályozható. Míg a vízben<sup>16</sup> és ionos-folyadékokban<sup>17</sup> kiválóan oldódó reagensek és/vagy katalizátorok a velük nem elegyedő apoláris (kis kohéziós energiasűrűségű) termékek szintézisére és folyadék-folyadék fázisváltáson alapuló elkülönítésére alkalmazhatóak hatékonyan, addig a folyadék-folyadék kétfázisú rendszerek legkevésbé poláros közegeként egy fluoros oldószer<sup>Ref.6,10</sup> vagy szuperkritikus szén-dioxid alkalmazható.<sup>18</sup>

A fluoros kétfázisú koncepció a perfluoralkán, perfluordialkil-éter, és perfluor-(trialkil-amin) típusú ún. fluoros oldószerek és a szokásos szerves oldószerek, mint amilyen a toluol, tetrahidrofuran vagy aceton, korlátozott elegyedésén alapszik.<sup>Ref.4,6,7</sup> Egy fluoros kétfázisú reagens vagy katalizátor rendszer résztvevői a következők: egy fluoros fázis, mely kedvezményezetten oldja a fluoros reagenst vagy katalizátort és egy második ún. termékfázis, ami tetszőleges szerves vagy nem-szerves oldószer, feltéve, hogy az csak korlátozottan oldódik a fluoros fázisban.

Reagensek és katalizátorok úgy tehetők fluoros fázisban kedvezményezetten oldhatóvá, ha ezekhez elegendő számú és megfelelő méretű fluorokarbon egységet kapcsolunk.

A leghatékonyabb fluorokarbon egységek lineáris vagy elágazó nagyobb szénatomszámú perfluoralkil-láncok ( $R_{fn} = C_nF_{2n+1}$ , ún. *fluoros-lófarkok*, *F-lófarkok*), melyek esetenként heteroatomokat is tartalmazhatnak. A fluoratom erős elektronvonzó tulajdonsága miatt az előbbi fluoros-lófarkak ligandumhoz történő csatolása jelentősen megváltoztathatja azok elektronikus tulajdonságait és következésképpen a fluoros reagensek és katalizátorok reaktivitását.

Az eredeti reaktivitás megőrzése céljából ezért szükséges lehet a fluoros-lófarkak erős elektronvonzó hatását csökkentő ún. szigetelő csoportok beillesztése a fluoros-lófarkak ( $R_{fn}$ -) és a megfelelő ligandum (L) közé (pl.  $L \Rightarrow L-(CH_2)_m-R_{fn}$ ;  $L \Rightarrow L-Si(CH_3)_2(CH_2)_m-R_{fn}$ ;  $m \geq 2,3$ ).<sup>Ref.7, 19, 20</sup>

A fluoros kétfázisú rendszerek jól használhatóak apoláros szubsztrátumok nagyobb polaritású termékekké alakításához, mivel a reaktánsok vagy termékek megfelelő megoszlási hányadosa nagyobb vagy kisebb lesz a fluoros fázis irányába. Ennek az lesz az eredménye, hogy a reaktánsok esetén oldhatósági korlát nem lép fel, és ezzel egyidejűleg a termékek könnyen elkülöníthetők.

Külön említést érdemel az a tény, hogy némely fluoros kétfázisú rendszer egyfázisúvá válhat a hőmérséklet emelésének hatására. Ezért a fluoros kétfázisú rendszerek egyesíthetők a homogén reakciók és a kétfázisú termék elkülönítés előnyeit úgy, hogy a reakciókat magasabb hőmérsékleten vezetik, míg a termékek elkülönítése alacsonyabb hőmérsékleten történik.<sup>21, 22, 23, 24, 25</sup>

### 1.3. Fluoros oldószerek

A perfluorokarbon folyadékok különleges tulajdonságokkal rendelkeznek, melyek révén számos alkalmazás született a gyógyászatban, biotechnológiában, elektronikában, valamint az olaj és gáziparban. Csak a perfluoralkánok, perfluoralkil-éterek, és perfluortrialkil-aminok tekinthetők fluoros oldószereknek: a  $C_6F_6$  nem fluoros! Legtöbb alkalmazásuk során a következő tulajdonságaikat hasznosítják: hidrofób, nem toxikus, jó gázoldó készség (pl.  $O_2$ ,  $CO_2$ ,  $N_2$ ), nagy termikus stabilitás, nagy kémiai ellenállóképesség (inertség), nem gyúlékony, és hatékony hűtőközeg. Ezek a jellemzők a C—F kötések kiemelkedő kémiai stabilitásának köszönhetőek.<sup>26</sup>

Bár a perfluorheptán ( $n-C_7F_{16}$ ) normál körülmények között nem mérgező, mégis a 2000-es évek elején véletlenszerű intravénás adagolása több dialízis kezelésben részesülő beteg hirtelen halálát okozta Európában és az Egyesült Államokban egyaránt. A tragikus eseményeket követő vizsgálatok kiderítették, hogy a halálesetek egy adott szériájú dialízis készülékekhez köthetők, melyek tömítettség próbáját perfluorheptánnal végezték és a tesztfolyadék eltávolítása nem volt tökéletes. A keringési rendszerbe jutott 1-2 ml perfluorheptán az emberi test hőmérsékletén apró gázbuborékokat (fp 82-84 °C) képzett, melyek a tüdőembólia kórképével megegyező nyomot hagytak az áldozatok szöveteiben, illetve a szisztematikus intravénás perfluorheptán adminisztrációnak kitett kísérleti állatokban. Ez az ún. „fluorokarbon szindróma” néven elhíresült eseménysorozat újabb és körültekintőbb minőségbiztosítási protokoll bevezetéséhez vezetett a dialízis-készülék gyártása, minősítése és használata tekintetében.<sup>27</sup>

Fluoros oldószereket használnak/használtak többek között zsírtalanító technológiákban (a mérgező ózon-pusztító és klórozott oldószereket helyettesítve), nem-mérgező tűzoltószerként, jelzőgázként, lágyítóként poli-tetrafluoretilénhez és a gyógyászatban.<sup>28</sup>

Egy újabban kifejlesztett fluorokarbon emulzió, az *Oxygent*<sup>TM</sup>, melyet a gyógyászatban oxigén közvetítő rendszerként kívánnak alkalmazni, a klinikai vizsgálatok több fázisán átjutott.<sup>29</sup>

Ennek főkomponense, a biokompatibilis perfluoroktil-bromid ( $n\text{-C}_8\text{F}_{17}\text{Br}$ ), mint sok más fluoros oldószer nem mérgező, és hatékony előállítását ipari méretekben is képesek megvalósítani. Ezzel ellentétben néhány perfluoralkén, pl. a perfluorizobutilén rendkívül mérgező.<sup>30</sup>

A fluoros oldószerek különös tulajdonságait Hildebrand és munkatársai felismerték, és tisztán megfogalmazták már az 1940-es években. „*A perfluoralkán típusú folyadékok nagy moláris térfogata – összehasonlítva a megfelelő szénhidrogénekével – szokatlanul alacsony belső nyomáshoz, vagy más szóval kohéziós energiasűrűséghez vezet, ellenben nagy molekulatömegük elősegíti a folyékony állapot fennmaradását; így végeredményben a szokásos folyékony szénhidrogénekben való oldhatóságuk olyan mértékben eltér a Raoult törvény alapján várható értéktől, hogy ezek két folyékony fázist alkotnak velük; ami viszonylag ritka jelenség a nempoláros oldószerek körében*” (ld. 1.1. táblázat).<sup>31</sup>

1.1. táblázat. Perfluormetilciklohexán és perfluor-*n*-heptán biner elegyek kritikus oldhatósági hőmérséklete (°C)

	$n\text{-C}_7\text{H}_{16}$	$\text{CCl}_4$	$\text{CHCl}_3$	$\text{C}_6\text{H}_6$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$
$\text{CF}_3\text{C}_6\text{F}_{11}$	—	26.8	50.3	85.3	88.8	126.8
$n\text{-C}_7\text{F}_{16}$	50	58.7	78.5	113.5	—	—

Fluorokarbon alapú két-komponensű folyadék rendszerekben fellépő oldékonysági anomáliákat és azok lehetséges értelmezéseit Scott az 1950-es években kritikailag áttekintette.<sup>32</sup>

Az angol nyelvű *fluorocarbons* elnevezés telített szénhidrogének ipari perfluorozásával nyert folyékony izomer vegyületeket jelöl; használata nem precíz, így ezt a kifejezést perfluor-(dialkil-éter) és perfluor-(trialkil-amin) típusú folyadékokra is alkalmazzák. Esetenként a  $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{Br}/\text{H}_2\text{O}$  oxigénszállító emulzió 1-bróm-perfluoroktán komponensét is *fluorocarbon* néven említik.

Perfluoralkán típusú oldószerekkel folyadék-folyadék kétfázisú rendszereket képeznek mindazok a szerves oldószerek, melyeknek Hildebrand oldékonysági paramétere nagyobb, mint  $18 \text{ MPa}^{1/2}$  (ld. 1.3. ábra, 1.1. táblázat).<sup>33</sup> Bár a perfluormetilciklohexán és acetone, kloroform, benzol, széntetraklorid, vagy triklóretilén hőmérsékletfüggő elegyedését, valamint korlátlan elegyedését benzotrifluoriddal és éterrel már régen megfigyelték a II. világháború idején végzett stratégiai kutatások során, mégis ezek az eredmények csak évekkel később 1947-ben váltak hozzáférhetővé Grosse és Cady híres, a perfluoralkán kémiáról szóló monográfiájában.<sup>34</sup>

Külön ki kell hangsúlyozni, hogy a perfluoralkánok inerte a légköri eredetű OH, O és H gyökökkel szemben; egyetlen jelentős lebomlási folyamatuk a 130 nm-nél rövidebb hullámhosszú sugárzás által kiváltott fotolízisük. Kerülni kell a perfluoralkán típusú gázok légkörbe jutását magas üvegházhatás értékük (Global Warming Potential, *GWP*) miatt. Két figyelemre méltó FC típusú légköri szennyező, a  $\text{CF}_4$  és a  $\text{C}_2\text{F}_6$  kibocsátásáért az aluminiumipar felelős, mivel ezek a kriolitban oldott  $\text{Al}_2\text{O}_3$  elektrolízisekor fellépő anódeffektus révén keletkeznek.<sup>35</sup>

Gladysz 2004-ben összefoglalta a fluoros oldószerek típusait és fizikai-kémiai tulajdonságait.<sup>36</sup> Ezek jóval nagyobb sűrűségűek a szerves oldószereknél, beleértve még a széntetrakloridot is. Továbbá rendkívüli mértékben apolárosak, amit több paraméterük kvantitív mérőszáma is igazol.

Molekuláik között csak igen gyenge vonzó kölcsönhatás lép fel, ezért kohéziós energiasűrűségük igen kicsi. Ennek következtében a fluoros oldószerekben könnyen képződnek „üreg”, ezáltal vendégszerető környezetet nyújtanak a kicsi moltérfogatú és nempoláros oldott vegyületek (pl: gázok) számára. Ismételt ki kell hangsúlyozni, hogy a hexafluorbenzol ( $\text{C}_6\text{F}_6$ ) nem tekinthető fluoros oldószernek, mint ahogy a többszörösen fluorozott arének sem.

A leggyakrabban alkalmazott fluoros oldószer a perfluorhexán izomerek elegye vagy kereskedésként FC-72 (fp: 57°C). Fizikai mérések és reakció-mechanizmus vizsgálatok során a jóval drágább, de izomermentes perfluormetilciklohexánt (PFMCH, fp: 76°C) részesítik előnyben. Gyakran esik választás perfluordekalin vagy -metildekalin, 1-brómperfluoroktán és perfluor-(2-butiltetrahidrofurán) alkalmazására, valamennyiük forráspontja nagyobb, mint 100°C.

Az előbbieknél még magasabb forráspontú perfluorpoliétereket és polimer folyadékokat, vagy kenőanyagokat még nem alkalmaztak fluoros fázisként, de várható, hogy ezek alacsony illékonyságuk és szerves fázisban mutatott elhanyagolhatóan alacsony oldhatóságuk miatt az oldószervesztés csökkentéséhez hozzájárulhatnak.

A trifluormetil-benzol vagy régebbi nevén benzotrifluorid (BTF, fp: 102°C) jelentős mennyiséget képes feloldani mind fluoros, mind nemfluoros anyagokból, ezért gyakran hibrid-vagy amfifil-oldószernek nevezik. Annak ellenére, hogy nem alkot kétfázisú rendszert sem szerves, sem fluoros oldószerekkel, nemfluoros oldószernek tekintik, hiszen ennek perfluormetilciklohexán/toluol oldószerek között mért megoszlási hányadosa kisebb, mint egy. Az F-626 (fp: 214°C), mely egy elágazó szénláncú dialkil-éter  $\{Rf_6(CH_2)_2OCH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2\}$  is sok szerves és fluoros anyagot old, mégis fluorosnak tartják az  $Rf_6$  csoport jelenléte miatt. Azonban ez két fázist ad több poláris szerves oldószerral, mint amilyen az acetonitril, DMF és metanol.

*„A Novec 7300 folyadék, ami egy szegregált hidrofluoroéter (HFE, alkil-perfluoralkil-éter), nem gyúlékony, nem mérgező, termikusan stabilis, az ózonköpenyt nem károsítja, és üvegházhatása alacsony. Nem okoz fotokémiai szmogot. Biológiai lebomlása viszonylag könnyebb, mint a szilővegületeké. Az Egyesült Államok Környezetvédelmi Hivatala (US EPA) által meghatározott illékony szerves vegyület (VOC) besorolás alól felmentését kérték. Ez a termék a perfluoropoliéter (PFPEs), perfluorokarbon (PFCs), hidroklorofluorokarbon (HCFCs) és a hidrofluorokarbon (HFCs) helyettesítésre ajánlott. Az előbbie alapján a Novec 7300 (HFE-7300) folyadék jó szolgálatot tehet az üvegház hatású gázkibocsátás csökkentésre tett vállalások teljesítésében.<sup>37</sup> A sorozat többi tagjai, a HFE-7100, a HFE-7200 és a HFE-7500 (fp: 61°C, 76°C és 128°C) is kedvező tulajdonságokat mutatnak, biológiai lebomlásuk könnyebb, mint a HFC vegyületeké.<sup>38, 39</sup>*

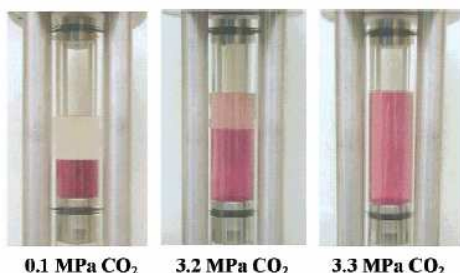
#### 1.4. Fluoros–szerves fázis-homogenizálás: CO<sub>2</sub> nyomás

Eckert és Liotta megfigyelték, hogy a szerves és fluoros fázisok elegyedése izoterm körülmények között megvalósítható, ha azokat CO<sub>2</sub> nyomás alá helyezzük. Bár az előbbi nem elegyedő oldószerek homogenizálása előnyös a reakciósebesség növelése szempontjából, a fluoros vagy más szóval fluorokarbon oldószerek környezeti hatásával kapcsolatban felmerülő kérdéseket nem lehet figyelmen kívül hagyni. A fluoros oldószerek ugyan nem mérgezőek, viszont jól ismert rendkívüli állandóságuk, így környezeti szempontból nem lebomló (persistent) anyagoknak tekintik őket.<sup>40</sup> Ez a tulajdonságuk és magas árak újabb okot szolgáltat arra, hogy olyan fluoros-szerves oldószer párokat alkalmazzunk melyek kölcsönös oldhatósága igen alacsony normál körülmények mellett, és ezek CO<sub>2</sub> expanzióval legyenek homogenizálva melegítés helyett.

*Ennek a módszernek több előnyös tulajdonsága van: (a) csökken a folyadék viszkozitása, ami a diffúziós koefficiens növekedéséhez és hatékonyabb anyagtranszporthoz vezet (a reakciók sebessége növekszik); (b) lehetővé teszi kevésbé elegyedő fluoros és szerves oldószerpárok alkalmazását, így csökkenti az oldószer veszteséget; (c) figyelemre méltó továbbá, hogy CO<sub>2</sub> mint társoldószer visszanyerhető homogén katalizátorok alkalmazását teszi lehetővé alacsonyabb hőmérsékleten is, illékony szerves oldószerek (VOC) hozzáadása nélkül.*



Ez különösen előnyös, amikor a katalizátor vagy a szubsztrátum hőérzékeny. A végeredmény az, hogy egy sor magasabb hőmérsékleten elbomló érzékeny gyógyszerkémiai alapanyag és finomvegyszer előállítása válik lehetővé a homogén katalizátor hatékony visszanyerése és csekély oldószervesztés mellett.



1.3. ábra.  $\text{CO}_2$  nyomás alatt homogenizált szerves (toluol, tiszta folyadék) és fluoros (FC-75, színes folyadék) fázis. A fluoros fázist a benne oldódó kobalt-katalizátor színezi. A szerves fázis gyenge elszíneződése (középső kép) jelzi, hogy az elegyedést biztosító nyomás közelében erőteljes kölcsönös elegyedés lép fel.<sup>41</sup>

**Következtetés:** A fluoros kétfázisú kémia új utat nyitott a sokkal aktívabb és szelektívebb homogén katalizátorok visszanyerésére, de a laboratóriumi eredmények ipari alkalmazását még néhány tényező (pl. katalizátor kioldódás és fluoros oldószer veszteség) gátolja. A szén-dioxid, mint társoldószer lehetőséget ad arra, hogy nagyszámú fluorokarbon és szénhidrogén alapú oldószerpár jóval a felső kritikus oldási hőmérséklet érték alatt homogén fázist képezzen. Ez a jelenség azszal magyarázható, hogy a  $\text{CO}_2$  egyaránt jól oldódik szerves folyadékokban és fluorokarbon típusú oldószerekben.

1.2. táblázat. Elegyedési  $\text{CO}_2$  nyomás értékek 25 °C-on  $\text{C}_6\text{F}_{14}$ , FC-75, és FC-40 oldószerekkel<sup>a</sup>

Oldószer	$\text{C}_6\text{F}_{14}$	FC-75	FC-40
etil-acetát	1.65	1.78	2.57
tetrahidrofurán	1.92	1.92	2.58
kloroform	1.93	nm	nm
aceton	2.15	2.37	3.04
ciklohexán	2.64	2.64	2.64
ecetsav	2.76	nm	nm
toluol	3.23	3.35	3.42
dekán	3.61	nm	4.45
acetonitril	4.00	4.02	nm
dimetilformamid	4.41	nm	nm
nitrometán	4.42	nm	nm
etanol	4.44	nm	nm
metanol	4.59	4.74	nm

<sup>a</sup>Elegyedési  $\text{CO}_2$  nyomás =: az egyenlő térfogatú oldószerpár elegyedéséhez tartozó nyomás (MPa); nm = nem mérték meg; FC-40 (95% perfluortributylamin) és FC-75 (90% perfluor-(2-butiltetrahidrofurán)) 3M, perfluorhexán (99%) Sigma-Aldrich termék.

## 2. FLUOROS KÉMIAI KÉZIKÖNYV 2004

### 2.1. Bevezetés

Szabadalmi okok miatt a fluoros kétfázisú kémia felfedezésének pontos időpontját titok övezi, bár ez a dátum megállapítható az *Exxon Research & Engineering Company Corporate Research Laboratory* irattárában a dr. Horváth István Tamás és dr. Rábai József által szignált szabadalmi emlékeztető megtekintésével (11. 20. 92.). Ez az időpont természetesen jelen értekezés szerzőjének az előbbi cégnél végzett vendégkutatói tevékenységének idejére esik (1991-1993).

A fluoros kémia tizedik születésnapja táján Gladysz, Curran és Horváth úgy gondolták, hogy elérkezett az ideje egy a fluoros kémia dinamikusan növekvő ismereteit rendszerező [kézikönyv](#)<sup>42</sup> összeállításának. Egy ilyen nagy vállalkozás életre hívását annak ellenére szükségesnek látták, hogy a terület eredményeit a megelőző években rendszeresen összefoglalták szemle cikkekben. Mintegy 500 eredeti fluoros közlemény vált ismertté a 2003-as év közepéig, melyek szerzői közül többen a készülő mű anyagának megformálásához is tevékenyen hozzájárultak.

A kézikönyv fejezeteinek kidolgozásában összesen 100 kutató vett részt 13 különböző országból. A közreműködők földrajzi megoszlása: Amerikai Egyesült Államok (19), Ausztrália (2), Csehország (3), Egyesült Királyság (11), Franciaország (11), Japán (17), Kanada (1), Kína (3), Magyarország (6), Németország (13), Olaszország (4), Spanyolország (7) és Svédország (3).

A szerkesztők célkitűzésének megfelelően a kézikönyv alapozó információt ad a területtel ismerkedni kívánó kezdő kutatóknak, míg haladó referencia anyagot igyekszik biztosítani a terület tapasztalt gyakorlóira számára. Ehhez igazodik a könyv beosztása.

Az 1.-8. fejezetek pedagógiaiailag alaposan átgondolt bevezetést nyújtanak a fluoros kémia alapjainak megismeréséhez. A 10. fejezet 19 figyelemfelkeltő minitanulmányból áll, melyek a fluoros kémiai specifikus szintetikus alkalmazásairól szólnak. A fluoros kémia anyagtudományi és biomedikális alkalmazásait két társfejezet (12. és 13.) tárgyalja. Bár nem volt lehetőség az összes megjelent szintetikus és szerteágazó anyagtudományi alkalmazások teljes bemutatására, a fluoros szintézisekre vonatkozó irodalmi hivatkozások többsége 2003. év közepéig hozzáférhető.

A 9. fejezet a fluoros reagens- és/vagy alapanyagkészlethez ad táblázatos formában alapvetően fontos irodalmi hivatkozásokat, vagy más szóval bemutatja azokat az egyszerű monofunkciós fluoros vegyületeket, melyek kiindulási anyagként szolgálhatnak a szintézis-sorozatok többségében. Mintegy 50 kísérleti leírat/preparátum kerül bemutatásra a 11. fejezetben, többségük az irodalomban korábban közöltek optimalizált változata. A záró 14. fejezetben több szórakoztató kísérlet bemutatására kerül sor, melyek egyúttal felhívják a figyelmet a fluoros molekulák és a fluoros fázisok különleges fizikai-kémiai tulajdonságaira is.

A fluoros kémia folyamatosan és dinamikusan fejlődő tudományterület, mivel a szintézisekhez és katalízisekhez kapcsolódó kihívások – termelés, szelektivitás, reaktivitás, teljes költség, visszanyerhetőség, stb. – soha nem szűnnek meg. A fluoros kémikusok egyik hosszú távú küldetése egy új *F*-világ felépítése lehet, mely magába foglalja az összes szerves alpmolekula, építőegység, reagens, homogén katalizátor, makromolekula, stb. fluoros változatának előállítását. A kézikönyv fejezetei bizonyítják, hogy ezen a területen már 2004-ig is jelentős haladás történt.



## 2.2. Könyvszemle

A kézikönyv [kritikai értékelését/ismertetését](#) az *Organic Process Research and Development* folyóirat 2005. évfolyamában közölte Peter L. Spargo szakíró.<sup>43</sup>

**Handbook of Fluorous Chemistry.** Edited by John A. Gladysz, Dennis P. Curran, and Istvan T. Horvath. Wiley-VCH: Weinheim. 2004. 595 pp. £125. ISBN 3-527-30617-x.

### Tartalomjegyzék

1.	<a href="#">Fluorous Chemistry: Scope and Definition</a>	1
	<b>A fluoros kémia hatóköre és definíciója</b> (2001 <i>Tetrahedron</i> ; <sup>44</sup> 2004 <i>Handbook</i> <sup>45</sup> ). <i>István T. Horváth, Dennis P. Curran, John A. Gladysz</i>	
2.	A Personal View of the History of Fluorous Chemistry	5
	<b>A fluoros kémia történetének személye bemutatása</b> <i>István T. Horváth</i>	
3.	Fluorous Solvents and Related Media	11
	<b>Fluoros oldószerek és hasonló közegek</b> <i>John A. Gladysz, Charlotte Emnet</i>	
4.	Strategies for the Recovery of Fluorous Catalysts and Reagents: Design and Evaluation	24
	<b>Fluoros katalizátorok és reagensek visszanyerési stratégiái: tervezés és minősítés</b> <i>John A. Gladysz, Rosenildo Correia da Costa</i>	
5.	Ponytails: Structural and Electronic Considerations	41
	<b>A fluoros lófarkak szerkezeti és elektronikus tulajdonságai</b> <i>John A. Gladysz</i>	
6.	<a href="#">Partition Coefficients Involving Fluorous Solvents</a>	56
	<b>Fluoros és szerves oldószerpárok közti megoszlási hányadosok</b> <i>John A. Gladysz, Charlotte Emnet, József Rábai</i>	
7.	Separations with Fluorous Silica Gel and Related Media	101
	<b>Elválasztások fluoros szilikagél és rokon anyagok segítségével.</b> <i>Dennis P. Curran</i>	
8.	Light Fluorous Chemistry - A User's Guide	128
	<b>Szelíden fluoros kémia – használati útmutató</b> (2008 <i>történeti áttekintés</i> <sup>46</sup> ). <i>Dennis P. Curran</i>	
9.	<a href="#">Getting Started in Synthesis: A Tabular Guide to Selected Monofunctional Fluorous Compounds</a>	156
	<b>Hogyan kezdjük a fluoros vegyületek szintézisét? Táblázatos útmutató válogatott monofunkcionális fluoros vegyületek előállításához és reakcióihoz</b> <i>József Rábai</i>	
10.	Highlights of Applications in Synthesis and Catalysis	175
	<b>Kiemelt szintetikus és katalitikus alkalmazások</b> <i>Szerkesztő: István T. Horváth</i>	
11.	Preparations	366
	<b>Preparátumok</b> <i>Szerkesztő: Dennis P. Curran</i>	
12.	Applications of Fluorous Compounds in Materials Chemistry	478
	<b>Fluoros vegyületek anyagkémiai alkalmazásai</b> <i>Szerkesztett fejezet</i>	
13.	Fluorous Materials for Biomedical Uses	521
	<b>Fluoros anyagok biomedikális alkalmazásokban</b> <i>Jean G. Riess</i>	
14.	<a href="#">Fun and Games with Fluorous Chemistry</a>	574
	<b>Örömteli játékok a fluoros kémiában</b>	
	<a href="#">Purple Empire</a> VIDEÓ (CTRL+kattintás)	581
	<a href="#">Where to Winter?</a> VIDEÓ (CTRL+kattintás)	581
	Epilógus	584
	<i>József Rábai</i>	

### 3. A FLUOROUS KÉMIA EVOLÚCIÓJA

#### 3.1. A fluoros kémia technikája és módszerei

##### 3.1.1. Fluoros kétfázisú katalízis

A fluoros kétfázisú katalitikus rendszerek alkalmazásának egyik alapfeltétele az, hogy a katalizátor kedvezményezetten oldódjon a fluoros fázisban. Ez oly módon biztosítható, hogy magas fluoroilitású ligandumokat állítanak elő. Újabban Cole-Hamilton egy könyvfejezetben (Cole-Hamilton, D. J., Tooze, P.; Eds. *CATALYST SEPARATION, RECOVERY, AND RECYCLING*, Springer, 2006) elemzi több ipari jelentőségű reakció *fluoros kétfázisú katalitikus* változatának alkalmazási lehetőségeit és megvalósíthatósági feltételeit.<sup>47</sup> Ezek közül a legfontosabb példák: *az alkének hidrogénezése, hidroszülilezése, hidrobórlása,*<sup>48</sup> *hidroformilezése,*<sup>Ref.6,7</sup> *epoxidálása; az allil-alkilezés; a Heck-, Stille-, Suzuki-, és Sonagashira-kapcsolási reakciók; továbbá az aldehidek aszimmetrikus alkilezése; a fluoros katalízis fluoros oldószer nélkül történő kivitelezése; és az 1-oktén fluoros kétfázisú folyamatos hidroformilezése.*

##### 3.1.2. Zöld katalízis és szintézis - fluoros módszerek

Az atomhatékonyság és az oldószer kiválasztása a zöld kémia két kulcsfontosságú kérdése ([Sheldon, 2005](#)).<sup>49</sup> A finomkémiai ipar és a gyógyszergyártás területén az utóbbi időben egyre nagyobb igény jelentkezik a fenntarthatóbb ('*more sustainable*') technológiák alkalmazása iránt, ami a figyelmet az atomhatékonyság növelésére és lehetőség szerint katalitikus reakciók használatára irányítja. Egy másik terület, ahol az eljárások környezeti megítélése tovább javítható az új reakcióközegek bevezetése, ui. ezek segítségével lehetőség nyílik a problémákat okozó illékony hagyományos szerves oldószerek (VOC) kiváltására. Új reakcióközegek alkalmazásával elősegíthető továbbá a homogén katalizátorok visszanyerése és visszaforgatása is.

Bizonyos esetekben a folyadék-folyadék kétfázisú rendszerek ipari szempontból vonzóbb megoldást nyújthatnak katalizátorok visszanyerésére és újraalkalmazására, mint a gyakrabban alkalmazott heterogén katalizátorok. Ebben a tanulmányban Sheldon áttekinti a folyadék-folyadék kétfázisú katalízis különféle változatait – *vizes kétfázisú, fluoros kétfázisú, szuperkritikus szén-dioxid, ionos folyadékok és ezek különféle kombinációi* – és összehasonlítja azokat.

Folyékony és szilárd fluoros fázisok alkalmazása ma már mindennapi gyakorlat szerves vegyületek hatékony előállítására és elkülönítésére. Már az első fluoros kétfázisú extrakció során kitűnt, hogy szobahőmérsékleten a fluoros oldószerrel egyensúlyban lévő szerves oldószer mindig tartalmaz valamennyi oldott fluoros oldószert. A perfluoralkánok kémiai stabilitása megakadályozza azt, hogy azok a környezetben belátható időn belül lebomljanak (ún. *persistent chemicals*), ezért a környezetbe jutásukat célszerű már a tervezés szakaszában megakadályozni. Az egyik biztos megoldás az oldószervesztés megakadályozására a folyékony fluoros oldószerek kizárása a fluoros technológiákból, például fluoros szilárd fázisok alkalmazásával (pl.  $F-SiO_2$ , Teflon®-szalag, stb.; Gladysz, 2009). A fluorofil katalizátorok a forró szerves oldószeres oldatuk lehűlésekor az előbbi fluoros felszínű szilárd anyagokhoz kötődnek (adszorpció).

Bizonyos esetekben még szerves oldószer sem szükséges. A zöld kémia szempontjából további optimalizálási lehetőségek kínálkoznak. Az egyik ilyen lehetőség olyan fluoros oldékonyságot kiváltó, ún. „fluoros-lófarkak” tervezése, melyek a természetes környezetben viszonylag könnyen lebomlanak, nem biológiai, vagy biológiai módon, vagy legalább nem képesek részt venni a biológiai dúsulást eredményező folyamatokban.

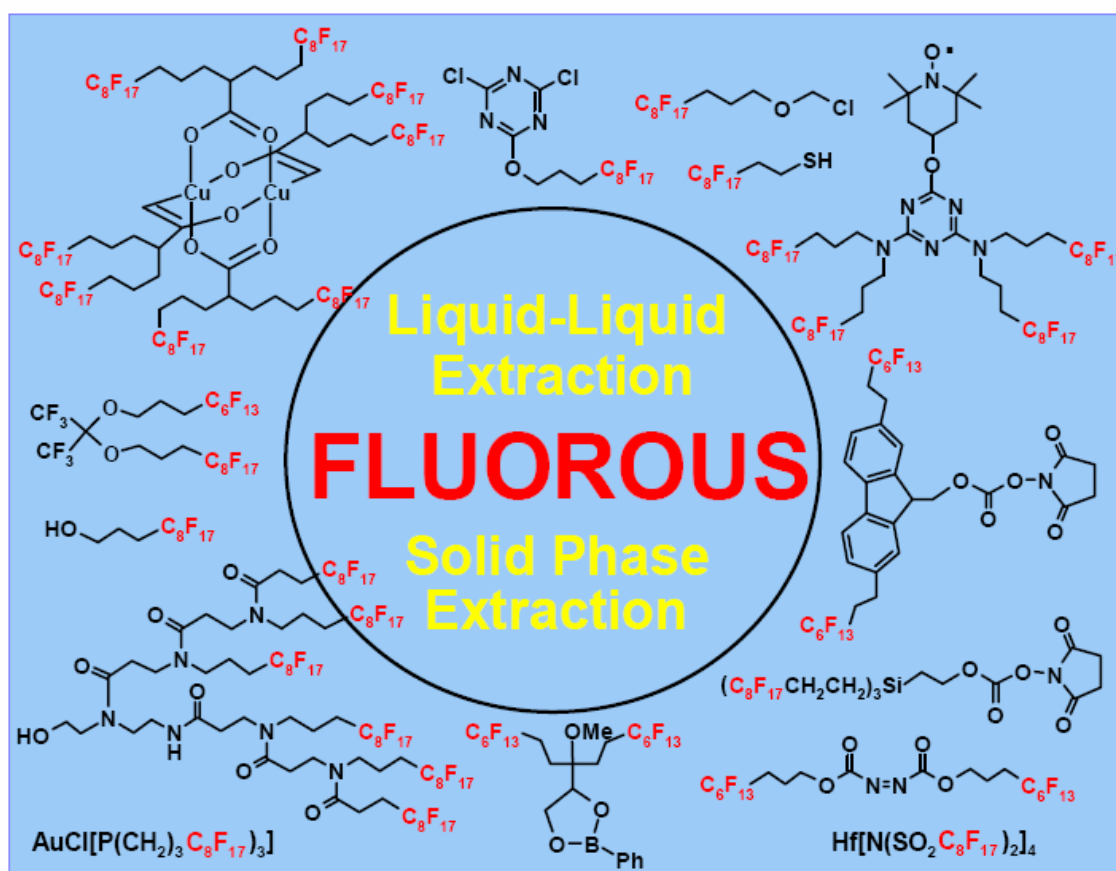
További lehetőséget biztosít a korábban megismert HFE oldószerek és más megfelelő lipofób és hidrofób karakterrel rendelkező oldószerek bevezetése, melyek hosszabb-rövidebb idő alatt lebomlanak a természetes környezetben.<sup>50</sup>

Egészen eredeti megoldást jelent dr. Horváth István Tamás elképzelése, hogy olyan genetikailag manipulált mikroorganizmusok kitenyésztése szükséges, melyek képesek a szokásos tápanyagok hiánya esetén a *fluoros-láncok* szénatomjait hasznosítani szervezetük felépítésére.<sup>51</sup>

Spanyol és olasz kutatók figyelemre méltó megoldásokat dolgoztak ki Pd-nanorészecskék fluoros és nemfluoros SiO<sub>2</sub> hordozón történő immobilizálására, melyek levegő jelenlétében is kiváltják az aril-halogenidek [\*alkinilezési, Suzuki-Miyaura keresztkapcsolási és Heck reakcióit\*](#) (2010).<sup>52</sup>

### 3.1.3. Fluoros szintézis

A fluoros molekulák egyidejűleg lipofób és hidrofób tulajdonságúak, szelektíven elkülöníthetők fluoros oldószerekkel történő folyadék-folyadék extrakcióval, szilárdfázisú extrakcióval vagy HPLC kromatográfiával fluoros szilikagél (F-SiO<sub>2</sub>) használva. A fluoros szintézis módszereinek dinamikus fejlődését mutatja, hogy 2006 tavaszán a *QSAR Comb Sci* folyóirat különszámban foglalkozik néhány jellemző fluoros katalizátor, reagens, takarítógyanta, és védőcsoport előállításával és jellemző alkalmazásaival (3.1. ábra).<sup>53</sup>



3.1. ábra. *QSAR and Combinatorial Science* folyóirat fluoros szintézis című különszámának fedőlapja<sup>Ref.53a</sup>

Wei Zhang (Ed.) FLUOROUS SYNTHESIS *QSAR Comb Sci* **2006**, 25, 675-806.<sup>Ref.53b</sup>

A *szerves fluorkémia* (vagy *fluororganikus kémia*) egy jól meghatározott tudományterület, melynek tárgya fluorvegyületek szintézise. A *fluoros kémia* Horváth és Rábai 1994-es publikációja óta egy új szót tartalmaz, mely az erősen fluorozott molekulák azonosítására szolgál.<sup>Ref.6</sup> Miért van szükség erre az új megnevezésre? Mi a különbség a „szerves fluor” és a „fluoros” között?

A szerves fluorkémia tárgyát elsősorban olyan kémiai reakciók képezik, amelyek mindig szén-fluor kötések átalakulásával járnak. A termékekben gyakran van fluoratom. A fluoros kémia inkább tisztítással kapcsolatos, melynek jellemzői a következők: 1) egy erősen fluorozott csoport a fázispreferenciát kódolja, és a terméktisztítást megkönnyíti; 2) nincsen szükség szén-fluor kötések képződésére; 3) nem szükséges, hogy a végtermékben fluoratomok legyenek beépítve.

A fluoros fázisjelzés (*fluoros lófarok*) és izolálás technikája először a *súlyosan fluoros* („heavy fluoros”) katalizátorok visszanyerésével kapcsolatban jelent meg, ahol a fázisjelzett vegyületet egy szerves folyadék-fluoros folyadék extrakcióval különítik el a nem jelölt molekulák közül.<sup>Ref.6</sup> Hamarosan megvalósították kismolekulákból álló vegyülettárak hatékony fluoros szintézisét. Ehhez az ún. *szelíd fluoros* („light fluoros”) reagensek, takarítógyanták (scavengerek), védőcsoportok és a fluoros szilikagél használatával történő fluoros szilárdfázisú extrakciós (SPE) és HPLC elválasztások együttes alkalmazása nyitott utat.<sup>54</sup> Újabban fluoros módszerek alkalmazásával megvalósították számos biomolekula szintézisét, izolálását, és immobilizálását, melyek között peptidek, oligoszaccharidok, oligonukleotidok és glükoproteidek is szerepelnek.

A fluoros kémia közel tíz éve volt ismeretes, amikor a fenti folyóirat „*Fluoros szintézis*” különszáma megjelent. A terület fejlődéséről folyamatosan beszámolnak: (a) *Tetrahedron* (2002)-*Symposium-in-Print*<sup>55</sup>; (b) *Handbook of Fluorous Chemistry* (2004); (c) *The 1<sup>st</sup> International Symposium on Fluorous Technologies (ISoFT05)*, Bordeaux-Talence, Franciaország (2005); és a (d) *Special Issue of QSAR & Combinatorial Science* (2006), amely 16 cikket tartalmaz.<sup>Ref.53b</sup>

A fluoros kémia fejlődésének legfrissebb eredményeiről az állandóan szaporodó eredeti folyóirat közlemények, és szemle cikkek (Zhang, W. 2003-2009)<sup>56, 57, 58, 59, 60, 61, 62</sup> mellett konferenciák összefoglaló kiadványai is beszámolnak. Tájékoztatóul a doktori értekezésem DVD-mellékletében elhelyeztem a *The 2<sup>nd</sup> International Symposium on Fluorous Technologies (ISoFT07)*, Yokohama-Kamakura (2007), Japán; és a *The 19th ISFC @ ISoFT09*, Jackson Hole (2009), WY, USA digitális kiadványait is, melyek megtekinthetők a [\(CTRL + kattintás\)](#) parancsra.

Meg kell említenem, hogy a fluoros fázisjelölés és fluoros szilikagél kapcsolt használatából eredő *szelíden fluoros kémia* (light fluoros chemistry) új paradigmát hozott a szerves vegyületek hatékony szintéziséhez és tisztításához. Prof. Curran ezen a területen végzett úttörő munkájáért az „*ACS Award For Creative Work in Fluorine Chemistry, 2008*” elismerésben részesült, továbbá a *Journal of Fluorine Chemistry* egy különszámot jelentetett meg tiszteletére.

A *szelíden fluoros kémia* fejlődését az alábbi [Curran cikk](#) mutatja be (3.1. táblázat), melynek irodalmi hivatkozásai alapvető jelentőségűek a *fluoros reakciók* felfedezésétől a *fluoros keverék szintézis* alkalmazásaihoz vezető kutatási eredményeik dokumentálásában.<sup>63</sup>

Journal of Fluorine Chemistry 129 (2008) 898–902

## Review

### Fluorous chemistry in Pittsburgh: 1996–2008<sup>☆</sup>

Dennis P. Curran

Department of Chemistry, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA 15260, USA

Dedicated to István Horváth, József Rábai and John Gladysz.

3.1. táblázat. Fluoros kémia: Pittsburgh 1996-2008.

1996\_*Tris(2-(perfluorohexyl)ethyl)tin Hydride: A New Fluorous Reagent for Use in Traditional Organic Synthesis and Liquid Phase Combinatorial Synthesis*<sup>64</sup>

1997\_*Fluorous Synthesis: A Fluorous-Phase Strategy for Improving Separation Efficiency in Organic Synthesis*<sup>65</sup>

1997\_*Thermal Allylations of Aldehydes with a Fluorous Allylstannane. Separation of Organic and Fluorous Products by Solid Phase Extraction with Fluorous Reverse Phase Silica Gel*<sup>66</sup>

1997\_*Radical Reactions with Alkyl and Fluoroalkyl (Fluorous) Tin Hydride Reagents in Supercritical CO<sub>2</sub>*<sup>67</sup>

1997\_*Rapid Fluorous Stille Coupling Reactions Conducted under Microwave Irradiation*<sup>68</sup>

1998\_*Preparation of a Fluorous Benzyl Protecting Group and Its Use in a Fluorous Synthesis Approach to a Disaccharide*<sup>69</sup>

1999\_*High-Speed, Highly Fluorous Organic Reactions*<sup>70</sup>

2000\_*Separation of "Light Fluorous" Reagents and Catalysts by Fluorous Solid-Phase Extraction: Synthesis and Study of a Family of Triarylphosphines Bearing Linear and Branched Fluorous Tags*<sup>71</sup>

2000\_*Preparation of a Fluorous Chiral BINOL Derivative and Application to an Asymmetric Protonation Reaction*<sup>72</sup>

2001\_*Fluorous Boc (F<sup>h</sup>Boc) Carbamates: New Amine Protecting Groups for Use in Fluorous Synthesis*<sup>73</sup>

2001\_*Fluorous Triphasic Reactions: Transportative Deprotection of Fluorous Silyl Ethers with Concomitant Purification*<sup>74</sup>

2001\_*Fluorous Mixture Synthesis: A Fluorous-Tagging Strategy for the Synthesis and Separation of Mixtures of Organic Compounds*<sup>75</sup>

2002\_*Fluorous chemistry: from biphasic catalysis to a parallel chemical universe and beyond*<sup>76</sup>

2002\_*Tag Strategy for Separation and Recovery*<sup>77</sup>

2002\_*Quasiracemic Synthesis: Concepts and Implementation with a Fluorous Tagging Strategy to Make Both Enantiomers of Pyridovericin and Mappicine*<sup>78</sup>

2004\_*Reverse Fluorous Solid-Phase Extraction: A New Technique for Rapid Separation of Fluorous Compounds*<sup>79</sup>

2005\_*Increasing Fluorous Partition Coefficients by Solvent Tuning*<sup>80</sup>

2005\_*Oligomeric ethylene glycols as sorting tags for parallel and combinatorial mixture synthesis*<sup>81</sup>

2006\_*Synthetic applications of fluorous solid-phase extraction (F-SPE)*<sup>82</sup>

### 3.14. 'Takarítógyanták (scavengers)'

Lindsley, és *mtsai* kereskedésbeli fluoros aminokat [pl.  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_6\text{CH}_2\text{NH}_2$ ] használtak szubsztituált karbamidok előállítása során a feleslegben alkalmazott fenilizicianát eltávolítására. Ilyen módon jó termeléssel és nagy tisztasággal állítottak elő egy sor szubsztituált karbamidot.<sup>83</sup>

A módszer lényege az, hogy perfluorakil-csoporttal ellátott fluoros reagenseket használnak a reaktáns feleslegének kémiai reakcióval történő megkötésére (quencing), illetve az ismert szennyezők eltávolítására oldatfázisú parallel szintézisekben. A szennyezőkből és a reagensfeleslegből képződött fluoros termékek ezután egyszerűen eltávolíthatók FluoroFlash<sup>TM</sup> oszlopon történő szilárdfázisú extrakció segítségével. Zhang és *mtsai* fenacil-bromidok ( $\text{ArCOCH}_2\text{Br}$ ) feleslegét hatékonyan eltávolították 2-perfluorhexil-etántiol ( $\text{C}_6\text{F}_{13}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ ) alkalmazásával.<sup>84</sup>

### 3.1.5. Fluoros reagensek

Fluoros reagensek alkalmazásával lehetőség nyílik arra, hogy a reakció valamennyi nem fluoros jelölt kompenensétől a reakció jelölt köztermékét egyszerű módon elkülönítsük, szerkezetét oldatfázisban történő analitikai eljárásokkal igazoljuk.

Újabban gyakran alkalmazzák ezt a fluoros módszert bonyolult szerkezetű természetes vegyületek, illetve származékaik előállítása során.<sup>85</sup> 1,2-Diol típusú vegyületek szelektív szulfonilezése könnyen elvégezhető fluoros ón-oxid ( $\text{C}_6\text{F}_{13}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SnO}$ ) katalizátor jelenlétében tozil-klorid/TEA reagensekkel. A fluoros extrakcióval visszanyert katalizátor több ciklusban eredményesen használható.<sup>86</sup> Ryu, és *mtsai* a fluoros allil-ón reagensekkel kiváltott karbonilezési reakciókat részletesen tanulmányozták.<sup>87</sup> További fluoros reagensek a 3.1. táblázatban vannak feltüntetve.

### 3.1.6. Fluoros védőcsoportok és fluoros fázisjelzők (tags)

Manzoni és Castelli eljárása szereint anomer fluoros szilil-védőcsoportok segítségével oligoszacharidok gyors szintézise lehetséges.<sup>88</sup> Másfajta fluoros védőcsoportok és fázisjelzők alkalmazásával több vegyülettárat is előállítottak, így például  $\beta$ -peptideket,<sup>89</sup>  $\alpha$ -perfluorhexiloligotioféneket,<sup>90</sup> és N-heterociklus vegyületeket.<sup>91</sup> Fluoros karbamátok aril-halogenidekkel palládium katalizátor jelenlétében történő reakciója a megfelelő védett aromás-aminokhoz vezet.<sup>92</sup>

Schwinn és Bannwarth 2002-ben fluoros jelzést viselő benziloxikarbonil-védőcsoport szintéziséről és fluoros kétfázisú rendszerekben történő alkalmazásairól számoltak be. Az új csoporttal védett aminok egyszerű folyadék-folyadék extrakcióval elkülöníthetők, majd belőlük hidrogenolízis hatására regenerálható a szabad amin.<sup>93</sup> Curran és *mtsai* egy évvel később a fluoros karbobenziloxi (<sup>F</sup>Cbz) reagens  $\text{R}_f\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OSu}$  (ahol Su szukcinimidoil-csoport és  $\text{R}_f$   $\text{C}_6\text{F}_{13}$  vagy  $\text{C}_8\text{F}_{17}$ ) alkalmazásával előállították 18 természetes  $\alpha$ -amino-sav <sup>F</sup>Cbz-származékát.<sup>94</sup> Curran az <sup>F</sup>Boc-védőcsoport bevezetésével meggyorsította a *fluoros peptidszintézisek* fejlődését.<sup>95</sup>

FluoMar<sup>TM</sup>, az oldatfázisú vegyülettárat szintézisekor használt Mashall-gyanta fluoros megfelelője, melynek IUPAC neve angolul 4-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecylsulfanyl)phenol.<sup>96</sup>

Fluoros védőcsoportok alkalmazhatók a hibás szekvenciák lezárására is (cap@tag), mely automatizált szilárdfázisú oligoszacharid szintézisekben a hibás szekvenciák későbbi eltávolítását a fluoros jelzés bevitele révén megkönnyíti.<sup>97</sup> Zhang [szemlelikke](#)<sup>Ref.59</sup> és ISOFT'05 [előadása](#)<sup>Ref.61</sup> egyebek mellett elegáns példákat közöl a fluoros védőcsoportok és fluoros módszerek nagyhatékonyságú folyadékfázisú szerves kémiai szintézisekben történő alkalmazásaira.



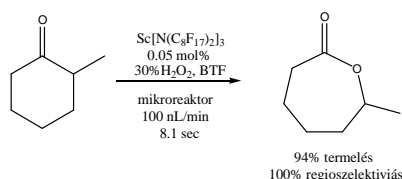
### 3.1.7. Fluoros kötőelemmel elősegített kémiai szintézisek

Az olyan aktiváló-csoportok, amelyek egyúttal fázisjelzőként is szolgálnak fontos szerepet tölthetnek be szerves kémiai szintézisekben. Így például a „*fluorous linker-facilitated chemical synthesis*”, vagy magyarul a fluoros összekötő által elősegített kémiai szintézisek új lehetőséget adnak radiofarmakonok, és más gyors felezési idejű készítmények hatékony előállítására. Az eljárások szépsége a fluoros és nem fluoros reakciókomponensek gyors és hatékony elválasztásában rejlik.<sup>98</sup>

### 3.1.8. Fluoros áramló oldatos mikroreaktor technológia; és nanodobozok szintézise.

A kémiai mikroáramlási eszközök több előnyös tulajdonsággal rendelkeznek a hagyományos méretű (pl. Pyrex lombik, 5 mL – 5 L) berendezésekkel szemben. Az előbbiek gyors anyagáramlást és hőcserét, kedvező reakció sebességet, pillanatszerű on-line detektálást tesznek lehetővé; és ezen kívül az eljárások könnyen automatizálhatók, alacsony energia és hulladék-megsemmisítés költséggel. Miniaturizált ”lab-on-a-chip” berendezések tervezése és fejlesztése igen aktív kutatási terület, hiszen ezek az eszközök integráltan képesek magukba foglalni a kémiai reakciók kivitelezése mellett az analitikai és elválasztási folyamatokat, akár biológia hatásvizsgálatokkal is kiegészítve.<sup>99</sup>

A Mikami-csoport kifejlesztett egy fluoros nanoméretű áramlási reaktort.<sup>100</sup> Egyik célkitűzésük az volt, hogy egy olyan szivattyút találjanak, mely alkalmas arra, hogy nem poláris fluoros oldószereket továbbítson szabályozható módon mikró, ill. nano nagyságrendben. Olyan kereskedelembe ismert DiNS nanoszivattyút használtak ciklikus ketonok Bayer-Williger oxidációjához, mely képes szabályozható folyadékáramot biztosítani az 1 – 200000 nL min<sup>-1</sup> áramlási tartományban. Az oxidációs reakciót benzotrifluorid oldószerben hajtották végre 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> és egy alacsony koncentrációjú fluoros lantanida katalizátor Sc[N(SO<sub>2</sub>C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>)<sub>2</sub>]<sub>3</sub> jelenlétében. Az áramlási sebesség értéke 100 nL min<sup>-1</sup> mind a szubsztrátot és katalizátort tartalmazó benzotrifluorid fázis, mind a 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> fázis adagolásakor. A 2-metilciklohexanon Bayer-Williger reakciója 8,1 sec alatt lejártszódott, mely a megfelelő laktont (6-heptanolid) 91% termeléssel és 100% regioszelektivitással adott. Egy hasonló lombik méretben vezetett reakció 5 óra alatt mindössze 28% termeléssel és regioizomer laktonok 69: 31 arányú elegyét adta. Ezek az eredmények egyértelműen bizonyítják, hogy a Bayer-Williger reakció nanoáramlási reaktorban vezetve a termék hozama, regioszelektivitása és a reakció idő tekintetében előnyösebb, mint a hagyományos lombik méretű reakciónál.



**2.1. ábra.** Fluoros Bayer-Williger oxidáció egy nanoflow mikroreaktorban

### 3.1.9. [<sup>18</sup>F\]-Radioizotóp jelzett diagnosztikumok és vegyületek szintézise.](#)<sup>101</sup>

Svéd kutatók izotópjelzett PhCH<sub>2</sub>F<sup>18</sup> előállítását vizsgálták PhCH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Rf (1) és PhCH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Rf-p (2) típusú szubsztrátumok és nukleofil [<sup>18</sup>F]<sup>-</sup> reakciójával. Megfigyelték, hogy az (1) esetben a bázikus fluorid-anion mellékreakciót ad a perfluoralkil-lánccal, míg a (2) változat jó hatásfokkal működik. A jelzett termék 32% analitikai termeléssel és 77% radiokémiai tisztasággal volt kinyerhető fluoros szilárdfázisú extrakció alkalmazásával.

#### 4. Fluoros katalógus kémia

A „Fluorous Technologies Inc.” egy olyan vállalkozás, mely célul tűzte ki fluoros termékek és módszerek kifejlesztését elsősorban az élettudományok piaci igényeinek kielégítésre. Szabadalmaztatott technológiák alkalmazásával a cég elsősorban a kémia szintézisek, elválasztások és immobilizáció problémák megoldására törekszik, melyek magukba foglalják a teljes gyógyszerkutatói platformot a felfedezéstől a gyártástechnológia kidolgozásáig.

A „Fluorous Technologies” további aktivitása hatékony technológiák együttműködésen alapuló kifejlesztését is magába foglalja. A cég fő tevékenységi köre alábbiakban foglalható össze:

§ Fluoros reagensek és elválasztási közegek gyártása és kereskedelme.

§ Újabb fluoros termékek és fluoros adszorbensek tervezése és szintézise igény szerint.

§ Alkalmazott fluoros eljárások kifejlesztése a kémiai biológia, proteomika és metabolomika területén felmerülő problémák megoldásához.

§ Konzultáció a felmerülő problémák megoldására, szellemi termék jogi védelme és a felhasználók támogatása.

§ A cég termékei új eszközöket nyújtanak szintézisek, elválasztások megkönnyítésére és olyan kémiai komponensek immobilizálására/izolálására, melyek molekuláris részhalmazai szintetikus és természetes keverékeknek.

§ A „Fluorous Technologies Inc.” céget Dennis P. Curran professzor alapította 2000 júniusában a Pittsburgh-i Egyetemhez tartozó találmányi tőke részvételével.

A legfontosabb fluoros reagensek, védőcsoportok, takarítógyanták, adszorbensek, stb. alkalmazására on-line gyakorlati útmutató is hozzáférhető.<sup>102</sup> Értekezésem digitális függelékében (DVD) ennek szerkesztett változata (CTRL+ kattintás művelettel) megnyitható, angol nyelvű tartalomjegyzékét pedig a 4.1. táblázat mutatja be.



**4.1. táblázat.** [\*Product Application Notes, FTI --- 2010 On-Line Catalogue\*](#)

1. F-BOC-ON	2
2. F-Silane	4
3. F-PMB-OH	6
4. F-Cbz-OSu	8
5. F-Thiol as Tag	10
6. Fluorous Marshall (FluoMar™)	12
7. F-Thiol as Scavenger	14
8. Fluorous Isatoic Anhydride	15
9. Fluorous Ethyl Isocyanate	17
10. F-Thiol as Deprotecting Agent for 2-Nitrobenzenesulfonamides	19
11. F-Triphenylphosphine (F17-TPP)	21
12. Fluorous Sulphonyl Fluoride	22
13. F-Pyridinium Salt (F-Mukaiyama's Reagent)	25
14. Fluorous Tin Oxide as Catalyst in Sulfonylation of 1,2-Diols	27
15. Fluorous CDMT	28
16. Fluorous Palladium Catalyst	29
17. F-Mitsunobu Chemistry	31
18. Fluorous Modified Glass Slides	34
19. Fluorous NuTips Protocol	36
20. Fluorous HPLC Columns --- The Basics	37
21. Fluorous Solid Phase Extraction (F-SPE)	40
22. Gravity Driven F-SPE on 96-Well Plate	44
23. Automated F-SPE	46
24. Positive Pressure Plate-to-Plate F-SPE	47
25. Vacuum Driven Plate-to-Plate F-SPE	48

## 5. A FLUOROFILITÁS, SPECIFIKUS FLUOROFILITÁS ÉS FLUOROSSÁG SZEREPE FLUOROS KATALIZÁTOROK ÉS REAGENSEK TERVEZÉSÉBEN: FLUOROFILIZÁCIÓ.

Számos innovatív katalizátor- és reagens-immobilizálási technika fluoros fázisokat alkalmaz. Úgy tűnik, hogy ezek a fluoros izolációs technikák még kémiai gondolkodásmódunkat is képesek megváltoztatni. Ebben a vonatkozásban egy kémiai szintézis tervezésekor nemcsak a reakciókat, hanem a termékek izolálását is figyelembe kell venni. A kémiai reakciók termékeinek izolálását/ elválását a reakció komponensek eredendő fázisfilitása határozza meg. Így a fluoros extrakció jól alkalmazható fluorofil vegyületekre, míg a fluoros szilikagélén ( $F-SiO_2$ ) végzett flash-kromatográfia, vagy más néven szilárdfázisú extrakció (SPE) kitűnően hasznosítható a fluoros fázisjelzést viselő ( $F$ -tagged) és fázisjelölésmentes molekulák elválasztásakor.

A fluoros technikák alkalmazása egyre gyakoribb, elsősorban a gyógyszerkutatás számára nagyszámú új vegyületet kis mennyiségben (5-20 mg), de tisztán előállító laboratóriumokban. Ezen a kutatási-fejlesztési területen a vegyületek gyors előállítása, vagyis az időtényező kompenzálja a fluoros módszerek alkalmazásának magasabb vegyszer- és anyagköltségét.

A homogén katalízis fő kérdése az, hogyan válasszuk el a katalizátorokat és a termékeket. A probléma egyik megoldása a fluoros kétfázisú módszerek alkalmazása lehet, melyek optimális esetben ipari technológiák kifejlesztéséhez vezethetnek. Ehhez viszont két fontos feltételt kell teljesíteni: (1) a fluoros változat katalitikus aktivitása és szelektivitása azonos legyen az eredetiével, és (2) a fluoros komponensek termékfázisba történő kioldódását kontroll alatt tudjuk tartani.

Rh/foszfin katalizált hidroszililezési reakciókban van Koten és munkatársai tanulmányozták több foszfin  $\{PPh_3, P(CH_2CH_2R_{fn})_3, P(C_6H_4R_{fn})_3, P(C_6H_4CH_2CH_2R_{fn})_3$  és  $P(C_6H_4Si(CH_3)_2CH_2CH_2R_{fn})_3\}$  reaktivitását. A fluoros foszfinok esetén elért katalitikus aktivitás megközelítette a  $[RhCl(PPh_3)_3]$  aktivitását. Kilenc katalitikus ciklus 1% ródium-veszteséget okozott. Ezek az eredmények igazolják, hogy a  $-Si(CH_3)_2CH_2CH_2-$  szerkezeti részlet tökéletesen elszigeteli a perfluoralkil-csoportok elektronikus hatását, viszont a katalizátor-kioldódás további csökkentéséhez újabb foszfinok tervezése, szintézise és tesztelése szükséges.<sup>103</sup>

A katalizátor-kioldódás elvileg elfogadható szinten tartható, ha a pihenő fázisú katalizátor speciesz fluoros megoszlási hányadosa elegendően nagy. Ezért fontos, hogy a fluoros megoszlási hányadosok becslésére alkalmas modellek álljanak rendelkezésünkre. Egy ilyen modell kifejlesztése Kiss László Ernő doktori értekezésének alapja.<sup>104</sup>

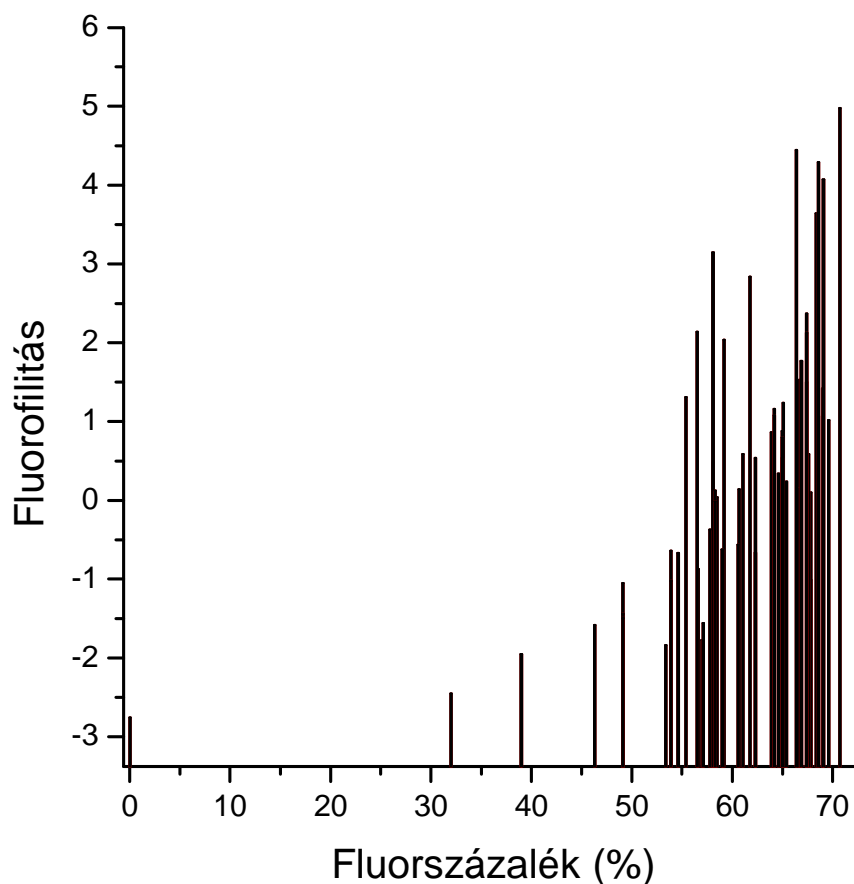
A *fluorofilitás* (E2) a fluoros fázispreferencia mértéke. Valamely anyag fluoros fázis iránti affinitását fluoros megoszlási hányadosával ( $P_{i(FBS)}$ ) fejezhetjük ki. (E1) Szobahőmérsékleten több olyan, egy fluoros és egy szerves oldószerből álló pár is létezik, amelyek két fázist alkotnak. Ezért a  $P_{i(FBS)}$  sokkal általánosabb értelmű, mint a fluorofilitás, amely annak a megoszlási hányadosnak a természetes alapú logaritmusa, amelyet *perfluor(metilciklohexán) - toluol* rendszerben mérünk (E2).

$$P_{i(FBS)} = c_i(\text{fluoros}) / c_i(\text{szerves}) \quad E1$$

$$f_i = \ln P = \ln \frac{c_{PFMCH}}{c_T} \quad E2$$

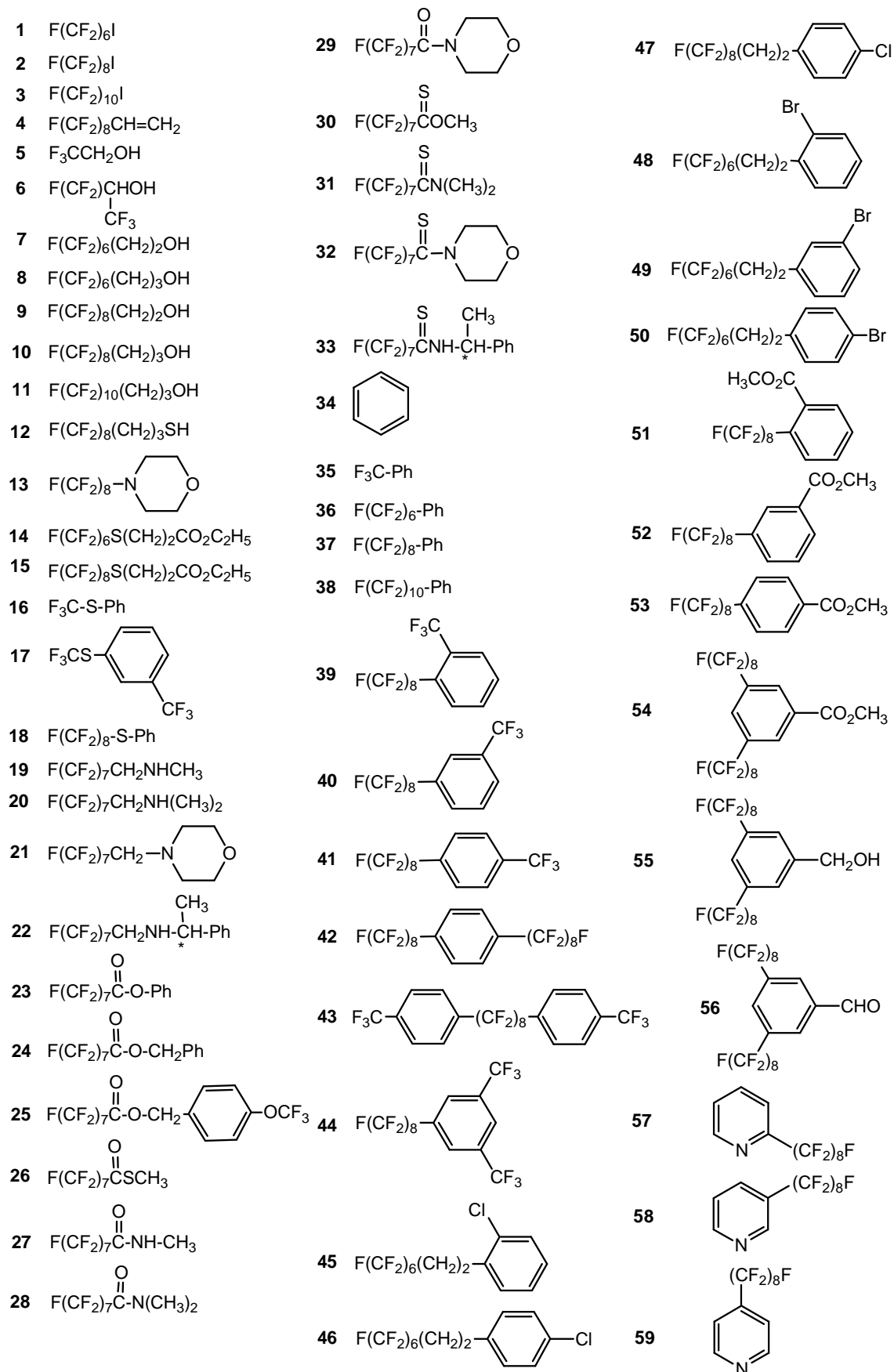
Az  $f_i$  az  $i$  anyag *fluorofilitása*,  $P$  a megoszlási hányados, a  $c_{PFMCH}$  az  $i$  anyag koncentrációja a toluollal telített perfluor(metilciklohexán)-ban, míg  $c_T$  az  $i$  anyag koncentrációja perfluor(metilciklohexán)-nal telített toluolban. A két fázis hőmérséklete az egyensúly beállásakor definíció szerint 25°C.

A kísérletileg meghatározott  $f_i$  és  $P_{i(\text{FBS})}$  értékek azt mutatják, hogy bonyolult összefüggés van a fluortartalom és a *perfluoralkil*-láncokat hordozó molekulák fázispreferenciája,  $\ln P$  fluorofilitása között (5.1. ábra). Az oldhatósági és megoszlási jelenségek a molekulák között működő kölcsönhatások erősségétől függenek. Olyan molekulákban, amelyek többféle, különböző polaritású csoportot is tartalmaznak, a molekula fluoros és "anti-fluoros" része között bizonyos egyensúly áll fenn, azaz mindkét domén kifejti a megoszlási és oldhatósági folyamatokban saját szerepét. Az "anti-fluoros" kifejezést Curran vezette be olyan oldószerek jellemzésére, amelyek rosszul oldják a polifluorozott vegyületeket.



5.1. ábra. Az **1-59** vegyületek mért fluorofilitása ( $\ln P_{\text{PFMC}/\text{toluol}}$ ) és a fluorszázalék kapcsolata.  
(A vegyületek szerkezeti képletét az 5.2. ábra mutatja be)

Számításokat végeztünk arra, hogy a fluortartalom, a perfluoralkil-láncok elhelyezkedése, hossza és száma, valamint a molekula szerkezete között milyen összefüggés van. A benzol és 58 fluorvegyület (5.2. ábra, **K1-K59**, Kiss László Ernő, 2001.) 3D szerkezetét leíró számított QSAR paraméterei és a kísérletileg meghatározott fluoros megoszlási hányadosai között nemlineáris kapcsolatot találtunk a *mesterséges neural network* (NN) analízis módszerével, és így egy erős predikciós készségű modellhez jutottunk. Az előrejelzés szempontjából az *oldószerrel kiterjesztett molekulafelszín* és a *Hildebrand oldhatósági paraméter* volt a két legfontosabb tényező (5.1. táblázat).



5.2. ábra. A fluorofilítás kísérleti meghatározásában használt K1-K59 vegyület.

5.1. táblázat. Legfontosabb QSAR változók a fluorofilítás NN analízissel történő előrejelzéséhez.

Változó	Relatív fontossági értékek (%)
Oldószerrel bővített molekulafelszín	100
Hildebrand oldhatósági paraméter	70
WHIM 2. vdw térfogat momentum	67
WHIM 3. tömeg momentum	45
WHIM 1. pozíció momentum	37
Szabadságifok	34
WHIM 1. polarizálhatósági momentum	25
WHIM atomi pozíció momentum 'A' kombináció	21

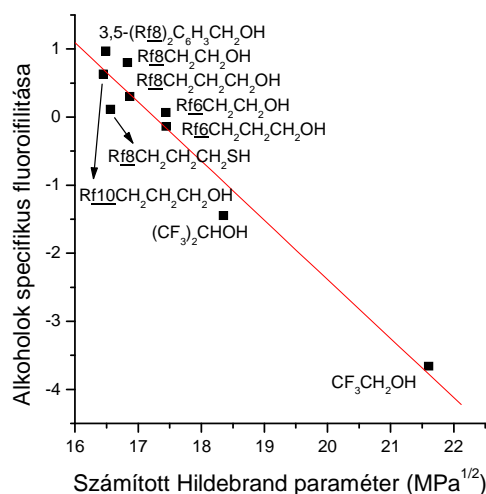
A fluortartalom érdekes módon nem bizonyult szignifikánsnak, valószínűleg amiatt, hogy ez az érték a vizsgált fluoros vegyületekben hasonló (kb. 50-70%). A fluorofilítást legerősebben a Hildebrand-paraméter ( $\delta_i$ ) befolyásolja.

A vizsgált vegyület (i) *specifikus fluorofilítása* ( $f_{\text{spec}}$ , E3) és annak csoportjárulék módszerrel számított Hildebrand-paramétere ( $\delta_i$ ) között lineáris a kapcsolat egy-egy vegyületcsaládon belül (E4, ld. 5.3. ábra). A dimenziómentes *specifikus fluorofilítás* paraméter bevezetésére – ami a térfogatra normált fluorofilítás – azért volt szükség, hogy az a minták (i) kísérletileg meghatározott megoszlási hányadosában ( $P_i$ ), illetve azok fluorofilításában ( $\ln P_i$ ) mutatkozó különbségek eltérő moltérfogatuk által okozott részét kompenzálja. Az (E3) kifejezésben szereplő  $V_{\text{vdw}}(i)$  az i vegyület, míg a  $V_{\text{vdw}}(\text{PFMCH})$  a perfluor(metilciklohexán) van der Waals-térfogata.

$$f_{\text{spec}} = f(i) \times V_{\text{vdw}}(\text{PFMCH})/V_{\text{vdw}}(i) \quad \text{E3}$$

$$f_{\text{spec}} = A - B \times \delta(i) \quad \text{E4}$$

Az (E4) összefüggésből következik, hogy bármely változtatás a molekula szerkezetében, ami  $\delta_i$  csökkenésével jár, növeli a fluoros megoszlási hányadost.



5.3. ábra. A specifikus fluorofilítás és a Hildebrand-paraméter kapcsolata.

Csoportjárulék-módszer alkalmazásával kimutattuk, hogy a  $\text{CF}_3$ -csoport akár önmagában, akár  $\text{SCF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$  funkciós-csoportok részeként igen hatékony fluorofilizáló alacsony kohézióenergia sűrűsége miatt. A specifikus fluorofilítást definiáló (E3) képlet elemzésével intuitív alapon levezettük, hogy a specifikus fluorofilítás egy felülről korlátos mennyiség, azaz létezik olyan vegyület, melynek ez az értéke maximális:  $f_{\text{spec}}(\text{PFMCH}) = 4.1$ .

Definiáltuk továbbá a *fluorosság* ( $\%f_{\text{ness}}$ ) fogalmát is, ami azt jelzi, hogy az (i) vegyület specifikus fluorofilítása mennyire közelíti meg a referencia perfluor(metilciklohexán) értékét.

$$\%f_{\text{ness}}(\text{i}) = 100 f_{\text{spec}}(\text{i}) / f_{\text{spec}}(\text{PFMCH}) = 24.4 f_{\text{spec}}(\text{i}) \quad \text{E5}$$

A kísérleti úton meghatározott specifikus fluorofilítás (E3) és a "MOD elmélet" alapján levezethető [E6] egyenlet szerint becsült fluorofilás értékek korrelációja kiváló. Említésre méltó, hogy itt a becsléshez csak az oldószer pár ( $F$  és  $O$ ) és a megoszlás során vizsgált vegyületek ( $b$ ) moltérfogataira ( $V_F$ ,  $V_O$ ,  $V_b$ ), illetve módosított kohéziós paramétereire ( $\delta_F$ ,  $\delta_O$ ,  $\delta$ ) van szükség.<sup>105</sup>

$$f = \ln P = \frac{1}{2} \left[ V_b \left( \frac{1}{V_F} - \frac{1}{V_O} \right) + \ln \frac{V_O}{V_F} \right] + \frac{V_b}{RT} \left[ (\delta_O' - \delta_b')^2 - (\delta_F' - \delta_b')^2 \right] \quad \text{E6}$$

Az előbbi formula tovább egyszerűsíthető abban az esetben, amikor a fluoros és szerves oldószer-pár moltérfogata nagyon közeli érték ( $V_F = V_O$ ), ui. ilyenkor a megoszlási hányadost befolyásoló entrópia tag értéke elhanyagolható lesz.

Az E6 összefüggés következménye, hogy minden valós megoszlási egyensúly esetén ( $V_F \neq V_O$ ) a fluoros oldószer moltérfogata is befolyásolja a megoszlási hányados számértékét.

Az elmondottak alapján megfogalmaztunk 5 empirikus szabályt, melyek elősegíthetik fluorofil molekulák tervezését és a fluoros kétfázisú koncepció hatékony alkalmazását.

1. szabály: *fluortartalom*

A molekulában legalább 60 (w/w)% fluor szükséges ahhoz, hogy a megoszlási hányados logaritmusa pozitív legyen. A molekulába beépített perfluoralkil-csoportok számát csak bizonyos határig célszerű növelni. Egy bizonyos szám fölött már csak kismértékben emelkedik a fluor-százalék, a molekulatömeg viszont jelentősen növekszik, ami nem kedvező.

2. szabály: *a fluoros lánc hossza*

Hosszabb fluoros lánc növeli a megoszlási hányadost, de ezzel párhuzamosan csökken a molekula abszolút oldhatósága mindkét fázisban. A molekula nem fluoros részének a növelésével növekszik az abszolút oldhatóság a szerves fázisban.

3. szabály: *a perfluoralkil csoportok száma*

A fluoros láncok számának növelése nagyobb megoszlási hányadost eredményez, az abszolút oldhatóságot pedig nem csökkenti annyira, mint a fluoros lánc hosszának a növelése.

#### 4. szabály: a molekula szerkezete

Az olyan funkciós csoportok számát, melyek erős intermolekuláris vonzó kölcsönhatásokra vagy hidrogénkötés kialakítására képesek, minimálisra kell csökkenteni. Az ilyen és ehhez hasonló vonzó kölcsönhatások az organofilitás növekedésével járnak.

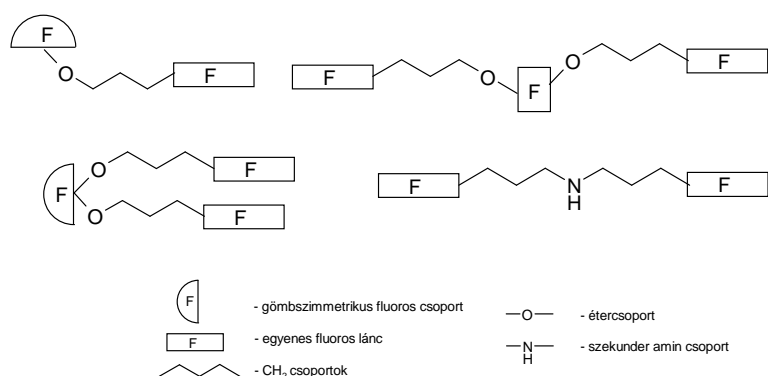
#### 5. szabály: a fluoros lánc szerkezete:

Mindmáig nem áll rendelkezésre adat arról, hogy milyen hatással van a megoszlási hányadosra, ha a fluoros lánc elágazó vagy heteroatomot tartalmaz ( $-\text{CF}_2\text{OCF}_2-$ ;  $-\text{CF}_2\text{SCF}_2-$ ;  $-\text{CF}_2\text{N}(\text{R}_{\text{fn}})_2-$ ), továbbá arra, hogyha a fluoros lánc konformációs szempontból flexibilis vagy merev.

A fluoros megoszlási hányadosok táblázatos ismertetése a „*Handbook of Fluorous Chemistry*” önálló fejezete, melyben az érvényesülő főbb trendek kvalitatív értelmezéséről is olvashatunk.<sup>106</sup>

Gyakori problémát jelent az, ha a fluoros komponens fluoros megoszlási hányadosa alacsony perfluoralkán-szerves oldószerpár között. Oldószerhangolással (organikus, vizes- vagy fluoros társoldószeres hozzáadásával) a szelíden fluoros komponens megoszlásának drámai javulása érhető el a fluoros fázis irányába, míg ugyanez a nemfluoros komponensekre alig hat. Ezek a megfigyelések jól értelmezhetők az (E6) egyenlet (*előző oldal*) alapján, ha feltételezzük, hogy a hangoló oldószer az egymással érintkező szerves és fluoros fázisok polaritás ( $\delta_o'$  és  $\delta_F'$ ) értékeit váltogatja meg.<sup>Ref.100, 101</sup>

A FLUOROFILITÁS ELŐREJELZÉSÉVEL KAPCSOLATOS VIZSGÁLTAINK MÁSODIK FÁZISÁBAN (2005-2006) a relatív (és abszolút) oldhatóság és a molekulaszerkezet kapcsolatának feltárására irányuló méréseinket kiterjesztettük több,  $\text{CF}_3$ -csoportban dús fluoros éter- és amin-származékokra. Az újabb modellvegyületek előállítását és fluoros megoszlási hányadosuk meghatározását egy doktori értekezés ([Bálint Ana-Maria, PhD 2006](#)) és több *eredeti* közlemény tárgyalja.<sup>Refs.144,150</sup> Az éterek és aminok szerkezete, oldhatósága és más fizikai tulajdonságai között empirikus összefüggéseket kerestünk (5.4 ábra).



5.4. ábra. Újgenerációs fluoros éterek és aminok formája és topológiája.

A **B1-B69** vegyületek megoszlási hányadosait az 5.2. táblázat tartalmazza. A Barton-féle és a de Wolf-féle moláris párolgási energia járulék ( $^{\circ}\Delta U_m$ ) és moláris térfogati járulék ( $^{\circ}V_m$ ) adataik alapján kiszámítottuk specifikus fluorofilitásukat és kohéziós paramétereiket, majd vegyületcsaládonként ábrázoltuk a specifikus fluorofilitás – kohéziós paraméter összefüggéseket, az ún. „fluoros izotermákat”. A legjobb illeszkedést a de Wolf-féle paraméterekkel kaptuk.

5.2. táblázat. Éterek (**B1-B17**), aminok (**B18-B40**), amidok (**B41-B53**) és kénvegyületek (**B54-B69**) GC módszerrel mért fluoro megoszlási hányadosa  $c\text{-C}_6\text{F}_{11}\text{CF}_3$ /toluol rendszerben 25 °C hőmérsékleten.

Sor-szám	Vegyület	$P_{\text{mért}}$	Sor-szám	Vegyület	$P_{\text{mért}}$
<b>B1</b>	$\text{n-C}_7\text{H}_{15}\text{OC}(\text{CF}_3)_3$	0,98	<b>B36</b>	$\text{C}_7\text{F}_{15}\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}_7\text{F}_{15}$	88,1
<b>B2</b>	$\text{n-C}_9\text{H}_{19}\text{OC}(\text{CF}_3)_3$	0,51	<b>B37</b>	$(\text{CF}_3)_3\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2^c$	0,87
<b>B3</b>	$\text{n-C}_{11}\text{H}_{23}\text{OC}(\text{CF}_3)_3$	0,31	<b>B38</b>	$\text{C}_8\text{F}_{17}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2^d$	2,33
<b>B4</b>	$\text{n-C}_{13}\text{H}_{27}\text{OC}(\text{CF}_3)_3$	0,18	<b>B39</b>	$\text{C}_8\text{F}_{17}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2^d$	1,72
<b>B5</b>	$\text{CH}_3\text{OC}(\text{CH}_3)_3$	0,188	<b>B40</b>	$\text{C}_8\text{F}_{17}(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2^d$	1,32
<b>B6</b>	$\text{n-C}_4\text{F}_9(\text{CH}_2)_3\text{OC}(\text{CF}_3)_3$	14,4	<b>B41</b>	$\text{C}_7\text{F}_{15}\text{CH}_2\text{NH}_2$	3,52
<b>B7</b>	$\text{n-C}_6\text{F}_{13}(\text{CH}_2)_3\text{OC}(\text{CF}_3)_3$	29,9	<b>B42</b>	$\text{CF}_3\text{SO}_2\text{N}[(\text{CH}_2)_3\text{C}_6\text{F}_9]_2$	2,16
<b>B8</b>	$\text{n-C}_8\text{F}_{17}(\text{CH}_2)_3\text{OC}(\text{CF}_3)_3$	64,1	<b>B43</b>	$\text{CF}_3\text{SO}_2\text{N}[(\text{CH}_2)_3\text{C}_6\text{F}_{13}]_2$	9,5
<b>B9</b>	$\text{n-C}_{10}\text{F}_{21}(\text{CH}_2)_3\text{OC}(\text{CF}_3)_3$	80,1	<b>B44</b>	$\text{CF}_3\text{SO}_2\text{N}[(\text{CH}_2)_3\text{C}_8\text{F}_{17}]_2$	35,3
<b>B10</b>	$[\text{n-C}_4\text{F}_9(\text{CH}_2)_3\text{O}]_2\text{C}(\text{CF}_3)_2$	11,3	<b>B45</b>	$\text{CF}_3\text{SO}_2\text{N}[(\text{CH}_2)_3\text{C}_{10}\text{F}_{21}]_2$	87
<b>B11</b>	$[\text{n-C}_6\text{F}_{13}(\text{CH}_2)_3\text{O}]_2\text{C}(\text{CF}_3)_2$	44,6	<b>B46</b>	$\text{CF}_3\text{SO}_2\text{N}[(\text{CH}_2)_2\text{OC}(\text{CF}_3)_3]_2^c$	9,61
<b>B12</b>	$[\text{n-C}_8\text{F}_{17}(\text{CH}_2)_3\text{O}]_2\text{C}(\text{CF}_3)_2$	142	<b>B47</b>	$\text{C}_7\text{F}_{15}\text{CONH}_2$	1,17
<b>B13</b>	$[\text{n-C}_{10}\text{F}_{21}(\text{CH}_2)_3\text{O}]_2\text{C}(\text{CF}_3)_2$	186	<b>B48</b>	$\text{C}_7\text{F}_{15}\text{CH}_2\text{NHCOCF}_3$	2,66
<b>B14</b>	$[\text{n-C}_4\text{F}_9(\text{CH}_2)_3\text{OC}(\text{CF}_3)_2]_2$	21,4	<b>B49</b>	$\text{C}_7\text{F}_{15}\text{CONHCH}_2\text{CF}_3$	2,54
<b>B15</b>	$[\text{n-C}_6\text{F}_{13}(\text{CH}_2)_3\text{OC}(\text{CF}_3)_2]_2$	60,2	<b>B50</b>	$\text{C}_7\text{F}_{15}\text{CH}_2\text{NHCOC}_7\text{F}_{15}$	44
<b>B16</b>	$[\text{n-C}_8\text{F}_{17}(\text{CH}_2)_3\text{OC}(\text{CF}_3)_2]_2$	322	<b>B51</b>	$\text{C}_7\text{F}_{15}\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCF}_3$	3,87
<b>B17</b>	$[\text{n-C}_{10}\text{F}_{21}(\text{CH}_2)_3\text{OC}(\text{CF}_3)_2]_2$	790 <sup>a,b</sup>	<b>B52</b>	$\text{C}_7\text{F}_{15}\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COC}_7\text{F}_{15}$	48
<b>B18</b>	$(\text{CF}_3)_3\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2^c$	1,4	<b>B53</b>	$\text{C}_7\text{F}_{15}\text{CH}_2\text{NPhth}$	0,14
<b>B19</b>	$[(\text{CF}_3)_3\text{CO}(\text{CH}_2)_2]_2\text{NCH}_3^c$	7,61	<b>B54</b>	$\text{C}_4\text{F}_9\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCOCCH}_3^c$	0,18
<b>B20</b>	$[(\text{CF}_3)_3\text{CO}(\text{CH}_2)_2]_3\text{N}^c$	37,7	<b>B55</b>	$\text{C}_6\text{F}_{13}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCOCCH}_3^c$	0,37
<b>B21</b>	$[\text{C}_8\text{F}_{17}(\text{CH}_2)_3]_2\text{NCH}_3^d$	37,5	<b>B56</b>	$\text{C}_8\text{F}_{17}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCOCCH}_3^c$	0,82
<b>B22</b>	$[\text{C}_8\text{F}_{17}(\text{CH}_2)_3]_3\text{N}^d$	>332	<b>B57</b>	$\text{C}_{10}\text{F}_{21}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCOCCH}_3^c$	1,67
<b>B23</b>	$[\text{C}_8\text{F}_{17}(\text{CH}_2)_4]_3\text{N}^d$	>332	<b>B58</b>	$\text{C}_6\text{F}_{13}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCOCCH}_3^c$	0,71
<b>B24</b>	$[\text{C}_8\text{F}_{17}(\text{CH}_2)_5]_3\text{N}^d$	199	<b>B59</b>	$\text{C}_7\text{F}_{15}\text{CH}_2\text{SCOCCH}_3^c$	1,4
<b>B25</b>	$\text{C}_7\text{F}_{15}\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CF}_3$	7,04	<b>B60</b>	$[\text{C}_6\text{F}_{13}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}]_2^c$	7,81
<b>B26</b>	$(\text{CF}_3)_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3^b$	0,92	<b>B61</b>	$[\text{C}_6\text{F}_{13}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}]_2^c$	2,32
<b>B27</b>	$[(\text{CF}_3)_3\text{CO}(\text{CH}_2)_2]_2\text{NH}^b$	6,15	<b>B62</b>	$[\text{C}_8\text{F}_{17}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}]_2^c$	10,05
<b>B28</b>	$\text{HN}[(\text{CH}_2)_3\text{C}_4\text{F}_9]_2$	2,03	<b>B63</b>	$[\text{C}_{10}\text{F}_{21}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}]_2^c$	37,59
<b>B29</b>	$\text{HN}[(\text{CH}_2)_3\text{C}_6\text{F}_{13}]_2$	7,23	<b>B64</b>	$\text{C}_4\text{F}_9\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}^c$	0,31
<b>B30</b>	$\text{HN}[(\text{CH}_2)_3\text{C}_8\text{F}_{17}]_2^d$	27,6	<b>B65</b>	$\text{C}_6\text{F}_{13}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}^c$	0,65
<b>B31</b>	$\text{HN}[(\text{CH}_2)_3\text{C}_{10}\text{F}_{21}]_2$	59,4	<b>B66</b>	$\text{C}_8\text{F}_{17}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}^c$	1,36
<b>B32</b>	$\text{C}_8\text{F}_{17}(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_3^d$	2,4	<b>B67</b>	$\text{C}_{10}\text{F}_{21}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}^c$	2,82
<b>B33</b>	$[\text{C}_8\text{F}_{17}(\text{CH}_2)_4]_2\text{NH}^d$	19,4	<b>B68</b>	$\text{C}_6\text{F}_{13}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}^c$	1,2
<b>B34</b>	$[\text{C}_8\text{F}_{17}(\text{CH}_2)_5]_2\text{NH}^d$	13,28	<b>B69</b>	$\text{C}_7\text{F}_{15}\text{CH}_2\text{SH}^c$	2,31
<b>B35</b>	$\text{C}_7\text{F}_{15}\text{CH}_2\text{NHCH}_3^d$	2,92			

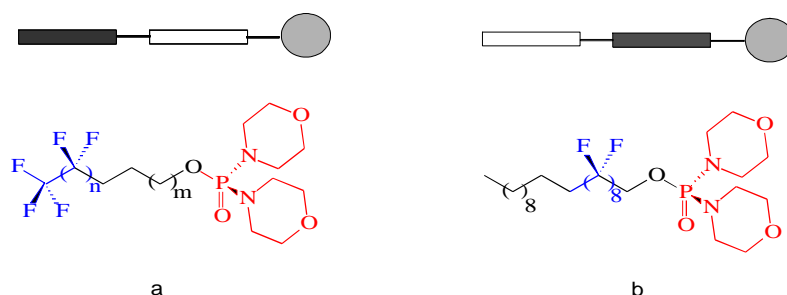
<sup>a</sup>Nem határozható meg gáz-kromatográfiával toluolban mutatott alacsony oldhatósága miatt. <sup>b</sup>Becsült érték.

<sup>c</sup>Szabó Dénes-től kapott vegyületek. <sup>d</sup>Irodalmi adat. <sup>e</sup>Szűjjártó Csongortól kapott, még nem publikált vegyületek.



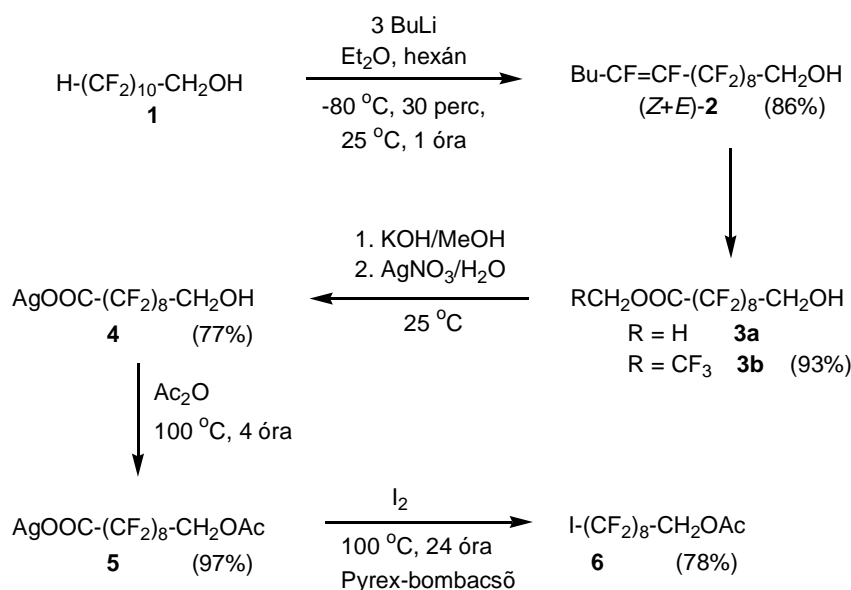
## 6. FLUOROS ÉS INVERZ FLUOROS AMFIFIL-VEGYÜLETEK SZINTÉZISE<sup>107, 108</sup>

1993-as hazatérésem után folytattam „titkos ipari kutatásaimat”, melyek hozzájárultak ahhoz, hogy néhány éven belül önálló fluoros laboratóriumot szervezzek. Hamarosán Prof. Riess és dr. Krafft francia kutatók meghívására bekapcsolódtam az ún. *fluoros-amfifil* vegyületek kutatásába. A fluoros amfifil (F-amfifil) vegyületek a felületaktív anyagok speciális családját képviselik, amennyiben hidrofób molekularészletükben tartalmaznak egy olyan hosszú szénláncú egységet, amelyben a szénatomokhoz kizárólag fluoratomok kapcsolódnak. Ezek a perfluorozott szegmenssek lehetővé teszik egyedi szuperstruktúrák kialakulását vizes és nem vizes rendszerekben, továbbá kiemelkedően stabilis membránszerkezeteket, hősterilizálható és biokompatibilis emulziókat képesek létrehozni egyéb segédanyagok hozzáadása nélkül. Az irodalomban eddig olyan F-amfifilek előállítására volt csak kidolgozott módszer, amelyek a fluoros láncot végcsoportként tartalmazták (2. ábra, a). Olyan felületaktív vegyületek, amelyekben a perfluoralkilén-szegmens központi helyzetű (2. ábra, b) – mintegy be van ékelődve a szénhidrogén részlet és a hidrophil „fej” közé – eddig nem voltak ismeretesek. Az első ilyen szerkezetű vegyület, amely egyben a „fordított fluoros amfifil” gyűjtőnévvel szereplő molekulacsalád első tagja is, Szlávik Zoltán doktori munkája során lett kifejlesztve és publikálva.<sup>109</sup>



6.1. ábra. Dimorfolino-foszfat típusú fluoros és inverz fluoros amfifilek

Az inverz fluoros amfifil (b) szintézisének 6 számú intermedierje 5 lépéses szintézissel készült a  $H(CF_2CF_2)_5CH_2OH$  (1) alkoholból kiindulva (6.2. ábra; <sup>Ref.139</sup>)



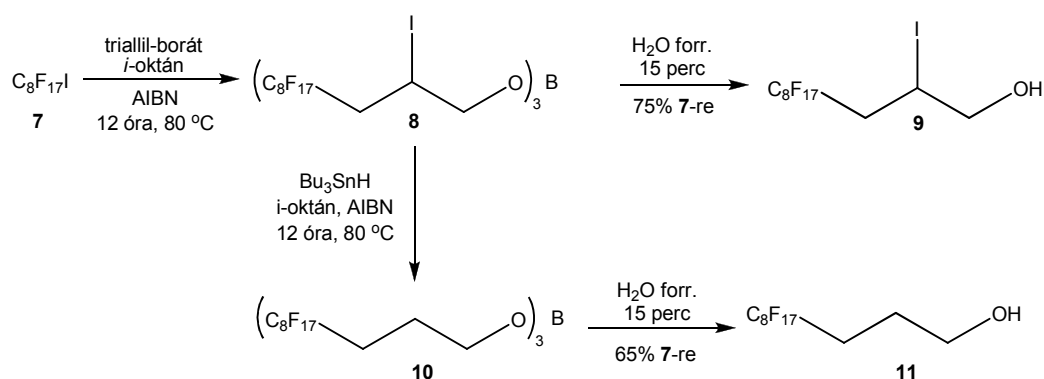
6.2. ábra. Egy láncvégen helyettesített perfluoralkil-jodid (6) szintézise.

A könnyen beszerezhető **1** telomer alkohol láncvégi  $\text{HCF}_2$ -csoportjának aktiválása értékes fluoros reagens előállítását teszi lehetővé. Az utóbbi alkoholból butil-lítium hatására képződő olefin izomerek [(*Z+E*) **2**, 86%] ozonolízisével az oxidációnak ellenálló trifluoretanol oldószerben jó termeléssel trifluoroetil ( $\omega$ -hidroximetil-perfluoralkánoát) (**3b**) képződik (6.2. ábra).

Ez az új szintetikus eljárás homológ alkoholok esetén is sikeresen alkalmazható és így különféle  $\alpha,\omega$ -helyettesített származékok állíthatók elő. Ez utóbbiak többek között újabb felületaktív anyagok és folyadékkristályos vegyületek szintézisének nyerhetnek alkalmazást.

A *bisz(3-perfluoralkil-propil)-L-(+)-tartarátok* szintéziséhez szükséges fluoros propanolokat ( $\text{R}_n(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ ,  $n=4,6,8,10$ ) egy-üst reakcióban állítottuk elő. Az eljárás kezdő lépése a *perfluoralkil-jodid* addíciója a triallil-borát  $\text{C}=\text{C}$  kettős kötésére, melyet a **8** intermedier  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  reagenssel kiváltott dehalogénezése követ. Az *F*-bórsav-észter (**10**) vizes bontásával az alkoholok 75-79% termeléssel izolálhatók. Az eljárást később optimalizáltuk 100 g-os méretre (4. ábra;  $n=8$ ).

Módszerünk egyetlen „gyenge” pontja, hogy mérgező ön-reagenst alkalmazunk redukzív dehalogénezésre, így az ekvivalens mennyiségű  $\text{Bu}_3\text{SnI}$  melléktermék fluoros alkoholtól történő tökéletes elválasztása és szakszerű megsemmisítése munka- és költségigényes.<sup>110, 111</sup>



6.3. ábra. Tipikus eljárás 3-perfluoralkil-propanolok előállítására.

## 6.1 Perfluoralkilmetil-dimorfolinofoszfátok szintézise<sup>Ref.137</sup>

Néhány, korábban már előállított (perfluoralkil)alkil-dimorfolinofoszfát  $\{\text{C}_n\text{F}_{2n+1}\text{C}_m\text{H}_{2m}\text{OP}(\text{O})[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}]_2\}$  típusú *F*-amfifilről bebizonyosodott, hogy rendkívüli stabilitást biztosítanak hősterilizálható víz-a-fluorokarbonban reverz emulzióknak, valamint erős hajlandóságot mutatnak ön-aggregációra, melyek mikrotubulusok képződéséhez vezetnek, ha vízben diszpergáljuk őket. Ezt a sorozatot kibővítettük abból a célból, hogy szerkezet-tulajdonság összefüggéseket tárjunk fel, és optimális termék-elválasztást valósíthassunk meg. Az új fluoros bisz[(perfluoralkil)alkil]-monomorfolinofoszfát  $\{(\text{C}_n\text{F}_{2n+1}\text{C}_m\text{H}_{2m}\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}\}$  sorozat felületaktivitási és biokompatibilitási adatait a *H*-analógokéval egybevetjük és értékeltük.<sup>Ref.137</sup>

A biológiai vizsgálatok bizonyították, hogy az új perfluoralkil-alkil-morfolinofoszfátok nagy felületi energiájuk ellenére sem mutatnak hemolitikus aktivitást, toxicitásuk mértéke alacsony – igen alacsony, még akkor is, ha intravaszkulárisan alkalmazzák őket. Az élő sejtkultúrák jól szaporodnak jelenlétükben, így az új *F*-amfifilek biomedikális alkalmazásra ígéretes jelöltek.

## 7 Fluorofil vegyületek szintézise

### 7.1. Perfluoralkilezett aromás vegyületek<sup>112</sup>

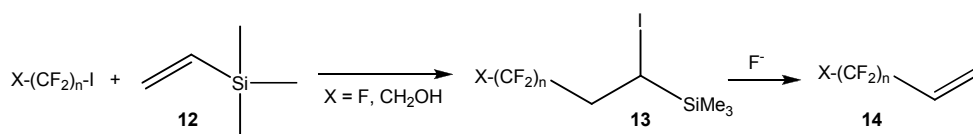
Az ún. *kétfesték*  $\{\text{Co(II)Pc(C}_{10}\text{F}_{21})_x, x = 4-6\}$  előállítását már korábban tárgyaltuk.<sup>4,6,7,10</sup> Egy alacsonyabb hőmérsékleten is lejátszódó eljárást dolgoztunk ki az előbbi fluoros színezék előállítására német és orosz szabadalmakban leírt megfigyelések alapján. A „megszelídített” perfluoralkilezés 200°C hőmérséklet közelében is végbemegy, ha Ru/C katalizátor és vízmentes nátrium-acetát jelenlétében hevítjük az ArH és  $\text{R}_m\text{I}$  elegyét.<sup>5</sup> A fluoros megoszlási hányadosok mérése során használt perfluoralkil-szubsztituált aromás származékokat (5.1. ábra. **36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 51, 52, 53, 54, 57, 58, 59**) a megfelelő prekursor aril-jodid, vagy aril-bromid és perfluoralkil-jodidok rézpor jelenlétében kiváltott kapcsolási reakciójával állítottuk elő.<sup>Ref. 131, 113</sup>

### 7.2 Perfluoralkilmetil-aminok<sup>114</sup>

Perfluoralkil-jodidok és 3-merkaptopropionsav-etilészter elegyének cseppfolyós ammóniában UV aktiválással kiváltott reakciója 3-perfluoralkiltio-propionsav-észter (pl.  $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ) képződéséhez vezet, mely  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NaOCH}_3$  hatására  $\text{C}_7\text{F}_{15}\text{C}(=\text{S})\text{OCH}_3$  fluoros tionsavészterre alakul. Az utóbbi vegyületből feleslegben vett  $\text{HNR}^1\text{R}^2$  hatására előbb fluoros tioamidok ( $\text{C}_7\text{F}_{15}\text{CSNR}^1\text{R}^2$ ), majd azok redukciójával ( $\text{NaBH}_4/\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ) [a megfelelő  \$\{\text{C}\_7\text{F}\_{15}\text{CH}\_2\text{NR}^1\text{R}^2; \text{R}^1, \text{R}^2 = \text{morfolino, Me, H}\}\$  aminok jó termeléssel képződnek.](#)

### 7.3. Perfluoralkil-etének<sup>115</sup>

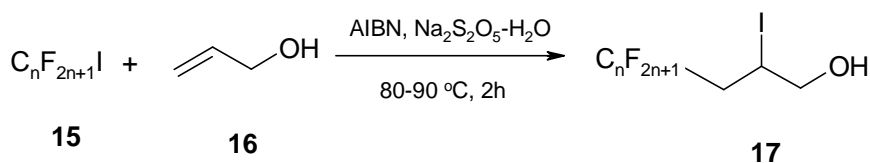
A trimetil-vinilszilán (**12**) a gáz halmazállapotú etén helyettesítésére alkalmazható, így annak perfluoralkil-jodidokkal azobisz(izobutironitril) (AIBN) gyökinitiator jelenlétében vezetett reakciója a **13** fluoros szilán képződését eredményezi, amely azután  $\text{Bu}_4\text{NF}/\text{THF}$  hatására egy nem szokványos eliminációs-deszililezési reakcióban a megfelelő perfluoralkil-etének (**14**) képződéséhez vezet. Bár az egyszerűbb perfluoralkil-etének (**14**,  $\text{X}=\text{F}$ ,  $n=4,6,8,10$ ) kereskedelembe kapható vegyületek, eljárásunkkal a bonyolultabb származékok szintézise egyszerű laboratóriumi üvegfelszereléssel megvalósítható (7.1. ábra. <sup>Ref.139, 145</sup>).



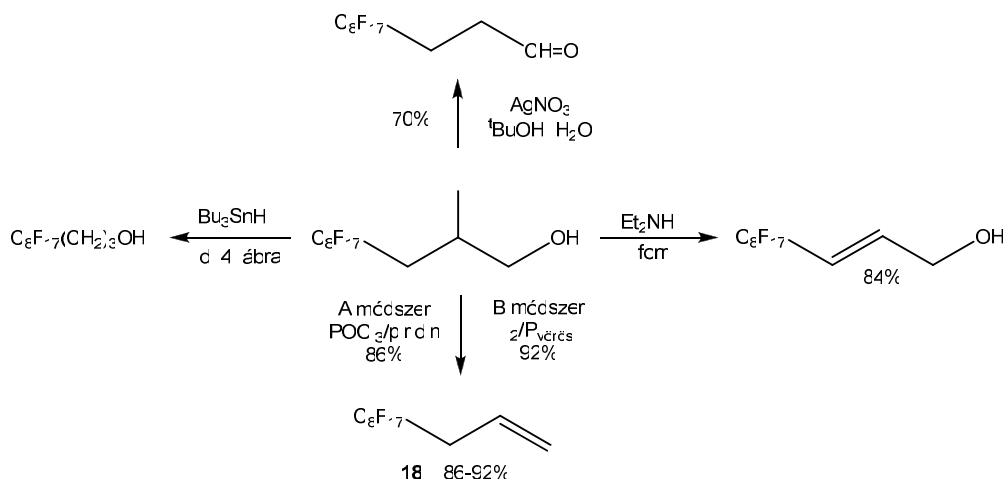
7.1. ábra. [Az \(1-jód-2-perfluoralkil-etil\)trimetilszilán \(\*\*13\*\*\) eliminációs deszililezése](#)

### 7.4. 3-Perfluoroalkil-propének<sup>116</sup>

A perfluoralkil-jodidok (**15**) és az allil-alkohol (**16**) között AIBN iniciátor hatására lejátszódó reakciót Gambaretto publikációja alapján optimalizáltuk, aki egy régebbi szabadalomban leírt eljárást követve ezt az addíciós reakciót vizes  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  oldat jelenlétében végezte.<sup>117</sup> A vizes piro-szulfid-oldat használata több előnnyel jár, egyrészt kevesebb AIBN iniciátorra van szükség ( $\text{SO}_2$  *szinergizmus*), másrészt a vizes oldat hőkapacitása miatt az exoterm reakció „megszaladása” könnyen elkerülhető több mólos méretben is. Az optimális körülmények között előállított jóddhidrinek (**17**, 7.2. ábra) sokoldalúan hasznosíthatóak (ld. 7.3. ábra).<sup>118</sup>



7. 2. ábra. [Optimalizált eljárás fluoros jódbidrinek előállítására](#) <sup>Ref.149</sup>.

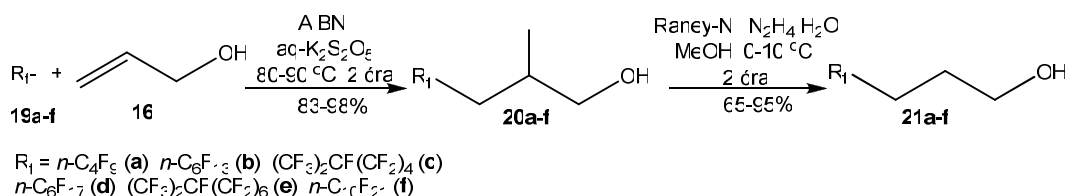


7.3. ábra. [A heptadekafluoroktil-jódbidrin átalakításai](#) <sup>Ref.146,148</sup>

Jó termeléssel, nagy tisztaságban sikerült a 3-perfluoralkil-propének előállítása néhány 100 g-os méretben 2-jód-3-perfluoralkil-propanolok  $\text{SnCl}_2/\text{POCl}_3/\text{piridin}$  (A módszer, 8. ábra, *fluoros-Cornforth-reakció*), vagy a vörös foszfor és katalitikus mennyiségű jód (B módszer, 8. ábra) rendszerben kiváltott dehidroxi-dehalogénezésével. A piridinnel együtt desztilláló olefinek ( $\text{R}_n\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ) a szedőlombikban külön alsó fázist alkotnak. A felső piridines rétegtől történő elválasztása és híg sósavas mosása után kapott „nyerstermék” GC tisztasága nagyobb, mint 99%.

#### 7.5. 3-Perfluoralkil-propanolok <sup>119</sup>

Ezen alkoholok előállítása különösen fontos, mivel felhasználhatóak új fluoros reagensek, reaktánsok, katalizátorok, királis segédanyagok, takarító-gyanták, védőcsoportok, stb. szintézisére. Jóllehet, közülük néhány katalógus vegyszer, árak igazolja optimalizált szintéziseik közzétételének szükségét. <sup>Ref.140,141</sup> Egyenes - és elágazó szénláncú perfluoralkil-jodidok (**19a-f**) és allil-alkohol (**16**) felhasználásával is előállíthatók a címben jelzett primer alkoholok (**21a-f**). Kiváló termeléssel állíthatók elő az előbbi fluoros alkoholok a megfelelő jódbidrinek (**20a-f**) metanolos közegben Raney-Ni katalizátor jelenlétében hidrazin-hidráttal végzett redukciójával (7.4. ábra). <sup>Ref.149</sup>



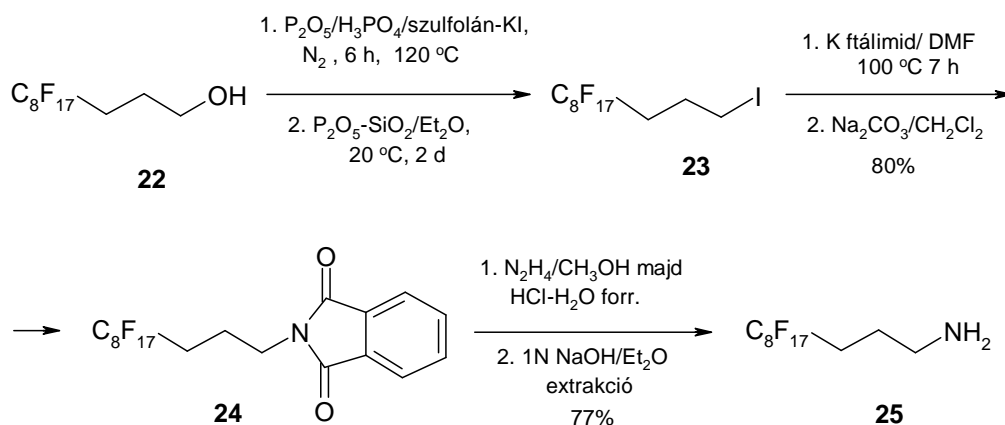
7.4. ábra. [3-Perfluoralkil-propanol szintézisek](#) <sup>Ref.149</sup>

## 7.6. 3- Perfluoralkil-propilaminok

(a)  $C_8F_{17}(CH_2)_3I$  és  $HNR^1R^2$  aminok reakciója. A  $C_8F_{17}(CH_2)_3I$  ammonolízisével, illetve aminolízisével ismételt *N*-alkilezéssel előállítottuk a megfelelő aminokat ( $[R_{f8}(CH_2)_3]_nNH_{3-n}$ ,  $n=1,2,3$ ;  $R_{f8}(CH_2)_3NHMe$ ;  $[R_{f8}(CH_2)_3]_2NMe$ ;  $R_{f8}(CH_2)_3NMe_2$ ; ahol  $R_{f8}=F(CF_2)_8$ ). Az aminok fluorofiliasát GC módszerrel határoztuk meg és  $(0,79 \pm 0,07)$  -  $(5,3 \pm 0,2)$  értékeket kaptunk.

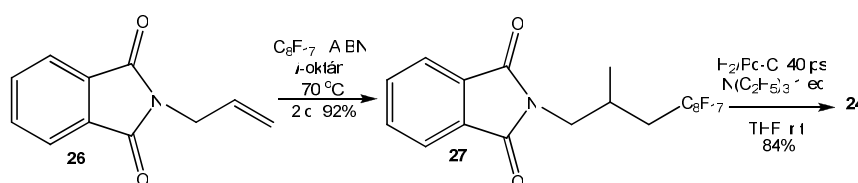
Szlávik Zoltán megfelelően választott modellvegyületekre végzett szisztematikus *ab initio* számításokkal meghatározta azok protonaffinitását a Hartree-Fock és a DFT elmélet alapján. A kapott eredmények alátámasztják azt a feltételezést, hogy a beillesztett trimetilén-szpészer  $[-(CH_2)_3-]$  hatékonyan csökkenti a perfluorozott-szegmensek elektronvonzó hatását. Valamennyi új szerkezetet egy- és több dimenziós NMR méréssel igazoltunk.<sup>Ref.20</sup>

(b) Perfluoroktil-propilamin (25) előállítása Gabriel-szintézissel (23→25). Egyszerű eljárást a dolgoztunk ki szintézisben felhasznált anyers 3-perfluoroktil-propil-jodid (23) tisztítására, hiszen annak ~5-10% alkohol szennyezőjét desztillációval csak nagyon nehezen lehet eltávolítani. Az előbbi minta éteres oldatát Sicapent® ( $P_2O_5/SiO_2$ ) hozzáadása után szobahőmérsékleten állni hagytuk, míg egy kivett minta GC elemzése a kiindulási alkohol teljes eltűnését jelezte. A szintézis további lépéseit (23→25) a hosszabb alifás analógokra leírt módon végeztük (7.5. ábra).<sup>120</sup>



7.5. ábra. Fluorons propil-jodid reaktív tisztítása és *N*-alkilezési reakciója

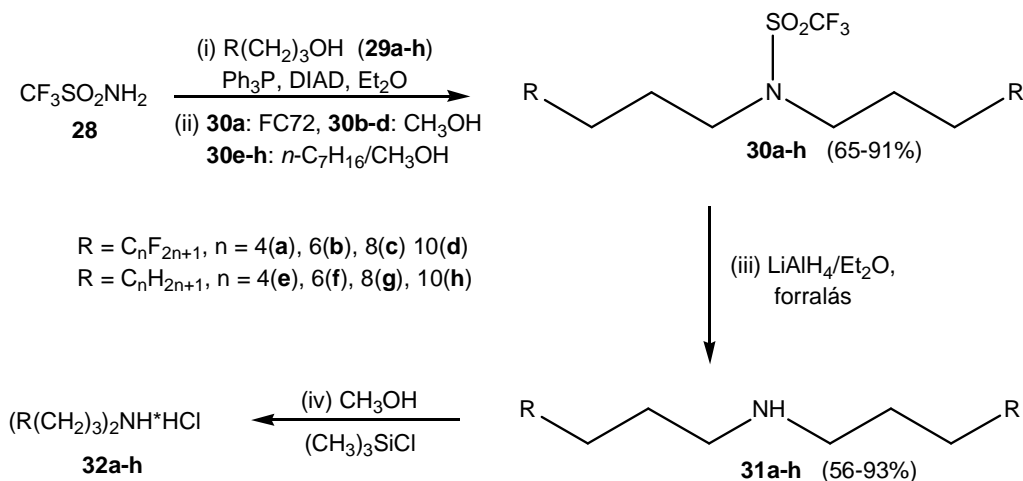
(c) Az *N*-(3-perfluoroktilpropil)-ftálimid (24) hatékony előállítása (7.6. ábra).<sup>121</sup>



7.6. ábra. Az *N*-(2-jód-3-perfluoroktil-propil)-ftálimid hidrogenolízise.

### 7.7. Új, Mitsunobu módszer fluorofil és lipofil szekunder aminok előállítására<sup>122</sup>

Egyszerű eljárást dolgoztunk ki szekunder bisz(perfluoroalkil-alkil)- és dialkil-aminok előállítására. A Mitsunobu reakcióval kapcsolatos irodalmi adatok ismeretében feltételeztük, hogy a trifluormetán-szulfonsavamid ( $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{pK}_{\text{a}1}=6,33$ ;  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ ,  $\text{pK}_{\text{a}}=7,56$ ) alkalmas prekursora lesz *N,N*-dialkilezett triflamidok előállításának. Ezt a feltételezést jól igazolták kísérleteink. A termékek és a használt reagensok ( $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ ,  $i\text{-PrO}_2\text{CNHNHCO}_2\text{Pr-i}$ ) elkülönítésére egyszerű folyadék-folyadék, illetve szilárd-folyadék elválasztásokat (szűrés) alkalmaztunk (12. ábra).



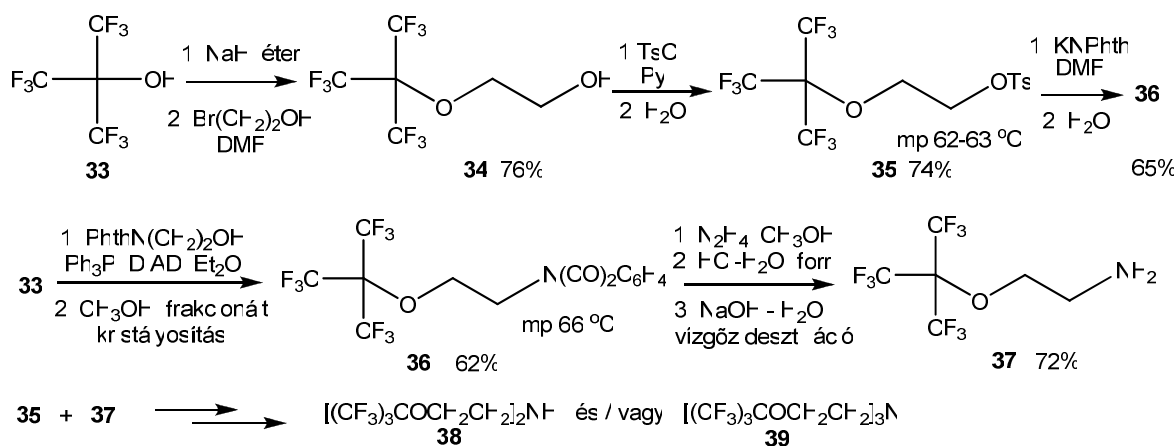
7.7. ábra. Szimmetrikus fluorofil és lipofil 2° aminok előállítása a kétbázisú  $\text{N-H}$  savas  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$  kétszeres Mitsunobu alkilezésével, majd azt követő redukív hasítással.

A 7.7. ábrán bemutatott reakciók jó termeléssel vezetnek a megfelelő fluorofil *N,N*-bisz(perfluoroalkil-propil)-trifluormetánszulfonsavamid (**30a-d**), illetve lipofil *N,N*-dialkil-trifluormetánszulfonsavamid (**30e-h**) származékok képződéséhez. Az utóbbiak könnyen elválaszthatók a poláros  $i\text{-C}_3\text{H}_7\text{O}_2\text{CNH-NHCO}_2\text{C}_3\text{H-i}$  és  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$  melléktermékektől, mivel azok jéghideg metanolban is jól oldódnak, míg a fluorofil szulfonamid-származékok FC-72 közegben, a lipofil származékok pedig *n*-heptánban kiválóan oldódnak. A heptán-metanol elegyek fázisszétválását mind a hűtés, mind néhány % víz hozzáadása elősegíti.

### 7.8. 2-(Nonafluor-terc-butiloxi)etil-aminok<sup>123</sup>

A nonafluor-terc-butanol első leírása Pavlik szabadalmi bejelentésében,<sup>124</sup> majd a nyílt irodalomban röviddel ezután Knunyants rövid közleményében szerepel.<sup>125</sup> Ez az alkohol a fluoratomok elektronvonzó tulajdonságának köszönhetően vízben savas kémhatással oldódik, az ecetsavval közel azonos savi erőssége, alkáli-hidroxidokkal sókat képez. Nátrium-sója  $[\text{NaOC}(\text{CF}_3)_3]$  légköri nyomáson bomlás nélkül desztillálható,  $\text{fp} = 200^\circ\text{C}$ , lehűlve megdermed. A nonafluor-terc-butiloxi-csoport különleges szubsztituens, származékai kitűnnek fokozott illékonyágukkal és viszonylag alacsony olvadás, illetve fagyáspontjukkal. Nonafluoro-terc-butyl-alkoholból kiindulva 2-(nonafluoro-terc-butiloxi)-etil-tozilát reagenst állítottunk elő 65%-os termeléssel (7.8. ábra).<sup>Ref.148</sup> Az  $\text{HNR}^1\text{R}^2$  ( $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^1=\text{H}$ ,  $\text{R}^2=\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_3\text{C}_8\text{F}_{17}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ ) aminok és az *F*-tozilát reakciója 1°, 2°, és 3° aminokat  $[(\text{CF}_3)_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2]$  eredményez 20-69% termeléssel. A  $[(\text{CF}_3)_3\text{COCH}_2\text{CH}_2]_{3-n}\text{NR}_n$  szerkezetű 1°, 2°, és 3° aminok jobb termeléssel állíthatók elő nitrogén mustárok  $[(\text{XCH}_2\text{CH}_2)_{3-n}\text{NR}_n]$ ,  $\text{X}=\text{Cl}$ ,  $n=0,1,2$ ;  $\text{R}=\text{CH}_3$ ;  $\text{X}=\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}$ ,  $n=1$ ,  $\text{R}=\text{CH}_3\text{SO}_2$ ], vagy a reaktív  $\beta$ -halogén-etilamin\*HCl és  $\text{NaOC}(\text{CF}_3)_3$  reakciójával.

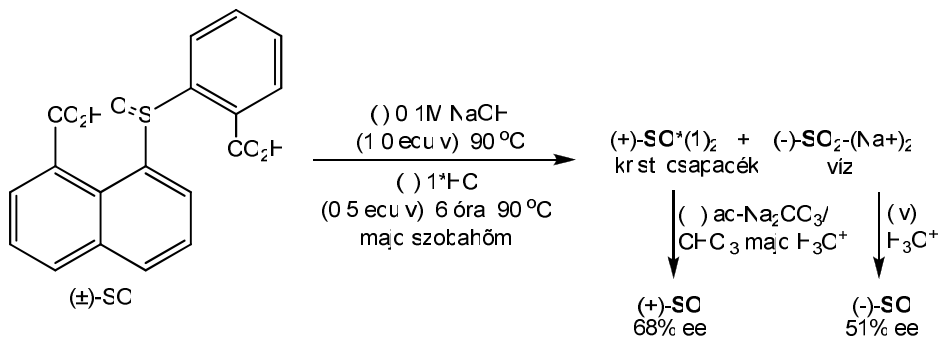
A címbeli aminok mozgékony, szintelen folyadékok, melyek vízgőzzel illékonyak. A terjedelmes  $(\text{CF}_3)_3\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -csoport meleg 96%-os kénsavnak ellenáll és közel azonos hatású a *fluorosság* növelésére, mint a klasszikus *n*-perfluoroktil-csoport.<sup>Ref.148,160</sup> Közleményeink hatására a  $(\text{CF}_3)_3\text{CO}$ -csoport ismét a figyelem középpontjába került. Dr. Bruce Yu (University of Maryland) egy sor elsősorban új alkalmazást közöl erre az új generációs fluorofil-csoportra, elsősorban, mint  $^{19}\text{F}$ -MRI vegyületek építőeleme. Yu és munkatársai legfrissebb közleményükben aszimmetrikus fluoros dendrimerek hatékony előállításáról és tisztításáról számolnak be, melyekhez a divergens fluoros keverék szintézis módszereit alkalmazzák.<sup>126</sup> Prof. Curran a fluoros Mitsunobu szintézis második generációs *F*-DIAD (*t*- $\text{C}_4\text{F}_9\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}_2\text{C-N=N-COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_4\text{F}_9$ -*t*) reagensének előállítására [alkalmazta a nonafluor-\*t\*-butanol reakcióiról leírt korábbi tapasztalatainkat](#).<sup>127</sup>



7.8. ábra. [Újgenerációs fluorofil aminok szekvenciális szintézise.](#)

7.9. Fluorous (*S*)- és (*R*)-1-feniletilamin származékok szintézise és alkalmazása nem tradicionális optikai rezolválási eljárásban.<sup>128</sup>

(*S*)- és (*R*)-1-Feniletilamin N-alkilezésével annak egy sor fluoros származékát előállítottuk. Tanulmányoztuk az új vegyületek CD spektrumát, oldhatóságát, és rezolváló ágensként történő alkalmazhatóságát (14. ábra).



7.9. ábra. [Rezolválás fluoros \(\*R\*\)-1-feniletilamin származékkal](#)  
(1\*HCl =  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_8\text{F}_{17})\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$ ).

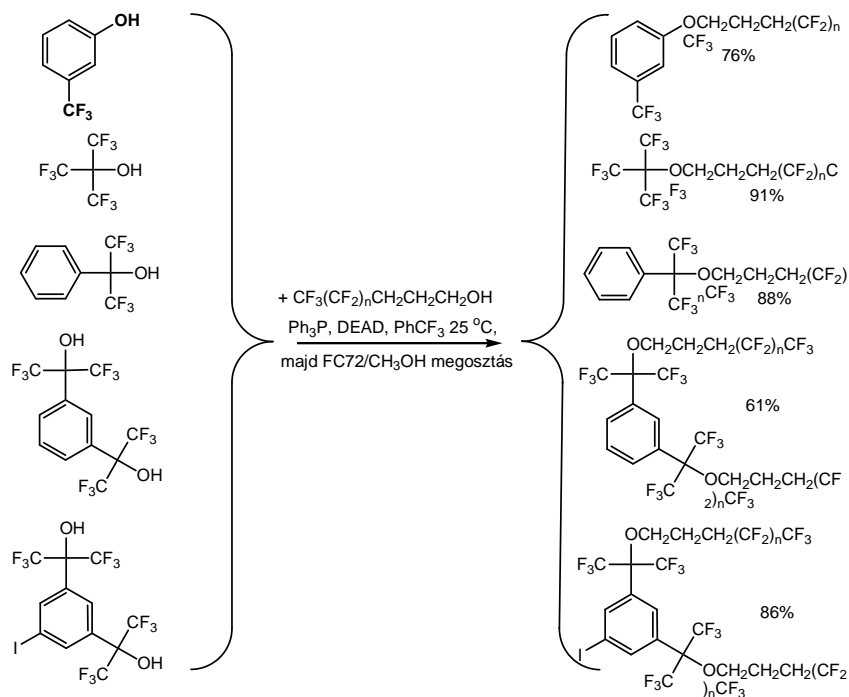


## 7.10. Fluorós-éterek.<sup>129</sup>

A fluoros éterek szintézisére vonatkozó első eredményeink a fluoros kétfázisú kémia gyakorlati kérdéseivel foglalkoznak. Ebben a közleményben felhívjuk a figyelmet arra, hogy az egyenes láncú, ún. klasszikus *n*-perfluoralkil-csoportok ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_{n-1}-$ ) mellett szükséges lehet újabb fluoros-lófarkak alkalmazására, melyek között a  $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OCH}_2\text{R}_{\text{fn}}$ ,  $-\text{C}(\text{CF}_3)\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{R}_{\text{fn}}$  és  $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_{\text{fn}}$  szerkezeti elemek fluorosságra gyakorolt hatásait elemezzük. Az utóbbi C-O-C kötések tartalmazó egységek kitűnnek flexibilitásukkal, ami alacsonyabb olvadáspont és magasabb fluorosság elérését biztosíthatja azonos fluortartalom mellett.

### 7.10.1. Újgenerációs fluorofil éterek<sup>130</sup>

Új módszereket dolgoztunk ki trifluormetil-csoportban gazdag fluorofil éterek előállítására. Behatóan tanulmányoztuk a Williamson-féle éterszintézis és a Mitsunobu reakció alkalmazhatóságát. Megfigyeltük, hogy az utóbbi reakció hozama erősen függ a felhasznált fluoros alkohol szerkezetétől [ $\text{R}_{\text{fn}}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ ,  $\text{R}_{\text{fn}}=\text{CF}_3(\text{CF}_2)_{n-1}$ ,  $m = 1, 2, 3$ ], ami a perfluoralkil-csoportok induktív hatásával értelmezhető. Ez utóbbi hatás tapasztalatunk és korábbi számításaink szerint egy  $-(\text{CH}_2)_3-$  beépítésével gyakorlatilag megszüntethető. Később ezért csak az  $\text{R}_{\text{fn}}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ ,  $m \geq 3$  szerkezetű fluoros alkoholok reaktivitását tanulmányoztuk a Mitsunobu reakció körülményei között. Első munkánkban *m*- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ ,  $\text{Ph}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$ , és  $(\text{CF}_3)_3\text{COH}$  szerepeltek savas komponensként (14. ábra). A  $\text{C}_7\text{F}_{15}\text{CH}_2\text{OH}$  és  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  fluoros alkoholok a Mitsunobu reakció alkohol komponenseként nem reagáltak, ezért a megfelelő étereket trifluormetánszulfon-sav észtereiken ( $\text{R}_{\text{fn}}\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ,  $n=1,7$ ) keresztül állítottuk elő.

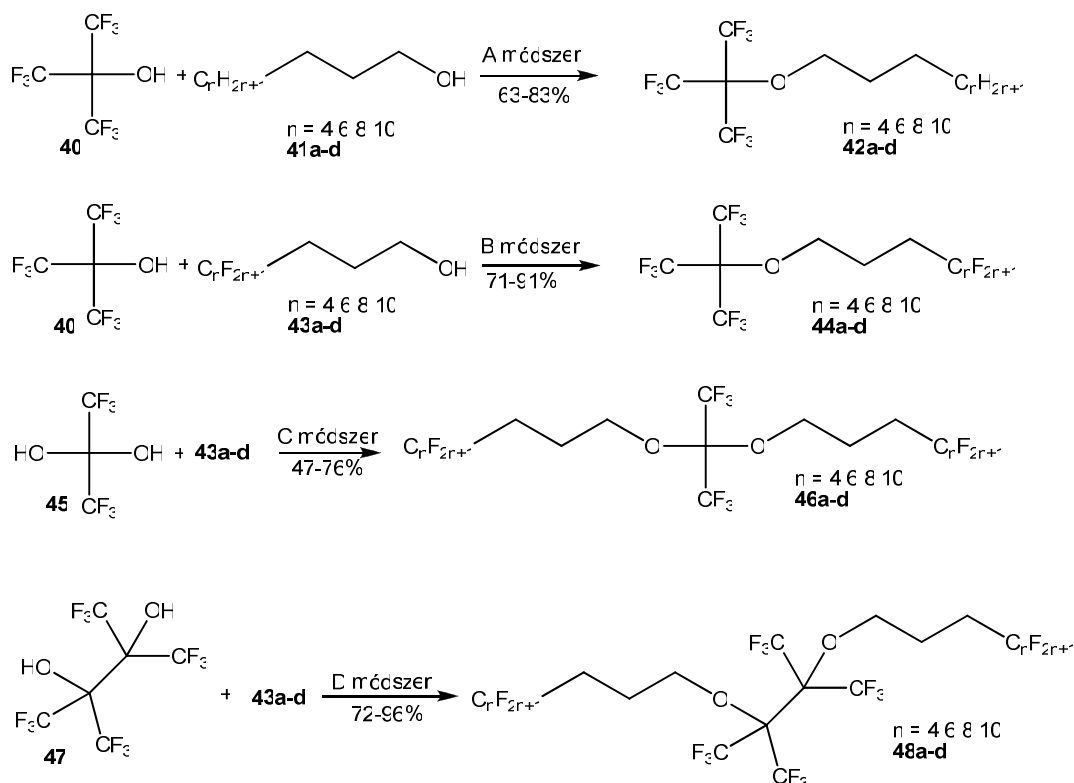


7.10. ábra. Éterképzés fluoros alkoholokkal és O-H savas vegyületekkel Mitsunobu-reakcióban.



### 7.10.2. Példák ideális termék-elkülönítésre: éterek és ketálok Mitsunobu szintézise.<sup>131</sup>

A perfluor-*tert*-butil-alkohol (**40**), hexafluoraceton-hidrát (**45**) és perfluorpinakol (**47**) és az alifás (**41a-d**) vagy fluoros (**43a-d**) alkoholok kapcsolása jó termeléssel vezetett a homológ lipofil (**42a-d**), illetve fluorofil (**44a-d**, **46a-d**, **48a-d**) származékok képződéséhez (15. ábra). A reakcióelegyek feldolgozásakor csak egyszerű fázisválasztásokat alkalmaztunk, melyek az ún. "ideális tisztítás" hatékony módszerei közé tartoznak. A fluoros folyadék-szerves folyadék extrakció, a fluoros szilárd anyag - szerves folyadék szűrés és a vízgőzdesztilláció a termékek és a többi reakciókomponens igen egyszerű elkülönítését tették lehetővé.



7.11. ábra. Éterek és ketálok Mitsunobu szintézise

Megfigyeltük, hogy a fluoros éter típusú termékek nagy molekulásúlyuk ellenére is rendkívül illékonyak, melyek GC módszerrel meghatározott fluoros megoszlási hányadosa és a belőle számított specifikus fluorofilítása csak a Hildebrand-paraméter becslésére szolgáló csoportjárulék-rendszer de Wolf által történt finomítása után vált értelmezhetővé.<sup>132</sup>

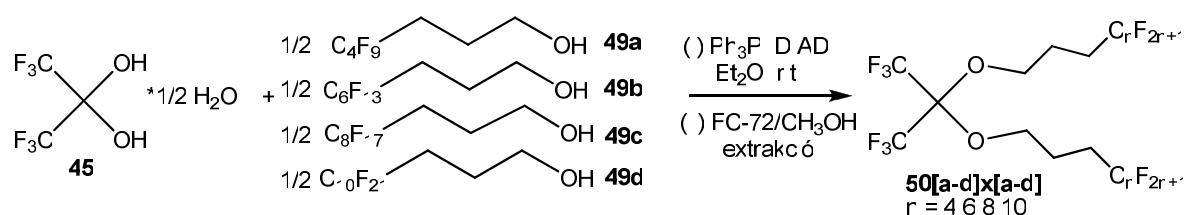
Eredményeink újabb példát adnak arra, hogy a  $\text{CF}_3$ -csoportok a leghatékonyabbak szerkezeti elemek a "fluorosság" növelésére.

### 7.10.3. Fluorous ketálok keverék szintézise és fluorofilitásuk kollektív meghatározása.<sup>133</sup>

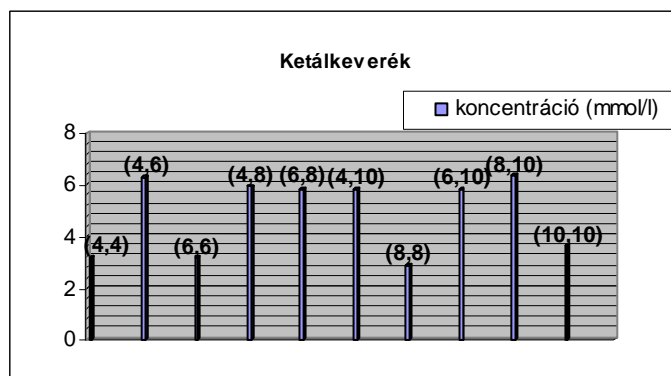
Hexafluoraceton szeszkvihidrát (**45**, 2 mmol) és 3-perfluoralkil-propanolok ( $C_nF_{2n+1}(CH_2)_3OH$ ; **2a-d**:  $n=4,6,8,10$ ; 1 mmol mindegyikből) keverékéből éteres oldatban a klasszikus  $Ph_3P/DIAD$  (diizopropil-azodikarboxilát) reagens pár hatására egyidejűleg 10 ketál képződik (**50{a-d}x{a-d}**, 16. ábra).

A 10 *fluoros* ketál keverékét a társtermékektől fluoros extrakcióval választottuk el ( $FC-72/CH_3OH$ ). A keverék összetételét GC elemzéssel határoztuk meg, és ez a statisztikai modell alapján levezetett arányokkal összhangban volt; a diagonális kombinációk feleakkora valószínűséggel képződtek, mint a nemdiagonális változatok (17. ábra).

A keveréket alkotó fluoros ketálok egyedi megoszlási hányadosát és GC retenciós idejét is meghatároztuk, majd ábrázoltuk ezek fluoros izotermáját ( $f_{spec}$  vs.  $\delta_i$ ).



7.12. ábra. Tíz fluoros ketál szintézise egy csapásra ( $n=4,6,8,10$ ; K22).



7.13. ábra. A diagonális elemek (4,4; 6,6; 8,8; és 10, 10) fele valószínűséggel képződtek, mint a többiek.

### 8.1. Amino és étercsoportot tartalmazó, magasan fluorozott oldószerek koordinatív tulajdonságai<sup>434</sup>

Bár amino és étercsoportot tartalmazó perfluorozott oldószereket széles körben és számos területen alkalmaznak, e komponensek koordinációs tulajdonságai. Általános elfogadott, hogy a perfluorozott szerkezeti részek erős elektronszívó hatására meglehetősen inerte lesznek a perfluorozott láncban elhelyezkedő éter és amin funkciós csoportok. Jelen közlemény beszámol a szervetlen monokationok és perfluortripentilamin, vagy 2H-perfluor-5,8,11-trimetil-3,6,9,12-tetraoxapentadekan között fellépő kölcsönhatásokról, amelyeket fluoros folyadékmembrán tetrakis[3,5-bis(perfluorohexil)fenil]borát sóval aktivált kationszelektív elektród segítségével határoztak meg.

Az *F*-amin esetében nem megy végbe mérhető asszociáció egyetlen tesztelt ion esetében sem, a formális  $pK_a$  -0,5 értéknél kisebb. Ez az eredmény konzisztens az amin közel planáris térszerkezetével a N centrum körül, mint azt a DFT számítások is igazolják. Az *F*-tetraéter csak igen gyenge kölcsönhatásra képes  $Na^+$  és  $Li^+$  kationokkal. 1:1 sztöchiometriát feltételezve a formális asszociációs konstansok 2,3 és  $1,5 M^{-1}$  értékeknek adódtak. Ez megcáfolja azt a korábbi állítást, miszerint az ilyen anyagoknak nincsen Lewis bázis karaktere. A fluoros oldószerek extrém alacsony polaritása és nagymértékű ionpároképző képessége miatt szükséges volt perfluoralkil-csoporttal szubsztituált fluorofil elektrolit sók (mind kation mind anion) előállítás is. Tiszta formában az első fluorofil elektrolit-só egy ionos folyadék -18,5 C-os üvegesedési hőmérséklettel. Érdekes, hogy fluoros vezető oldatának moláris vezetőképessége meredeken nő a magas koncentráció tartományban, emiatt ez különösen hatékony elektrolit.

### 8.2. Fluorofil ionofórok potenciometriás pH meghatározáshoz rendkívül szelektív fluoros membránnal<sup>135</sup>

Ionofórral adagolt szenzor membránok nagyobb szelektivitást és szélesebb mérési tartományt mutatnak, amennyiben nemkoordinatív mátrixokban lettek előállítva. A fluoros folyadékok megjelenése óta a legkisebb polaritású és legkevésbé polarizálhatóa fluoros fázis használatos ezen feladatra, mint membrán mátrix ionofór alapú, a végső szelektivitást elérni képes szenzorokhoz. Előállítottak fluoros pH elektród membránokat, melyek tartalmaznak perfluoroperhydrophenanthrene-t, sodium tetrakis[3,5-bis(perfluorohexyl)phenyl]-borate-ot és egyet a négy fluorofil  $H^+$  szelektív ionofórból.

Mindegyik ionofór magasan fluorozott trialkil-amin, mely három elektronszívó perfluoralkil csoportot tartalmaz, melytől a N centrumot változatos hosszúságú szpészerekkel szigeteljük el:  $[CF_3(CF_2)_7(CH_2)_3]_2[CF_3(CF_2)_6CH_2]N$ ,  $[CF_3(CF_2)_7(CH_2)_3]_2(CF_3CH_2)N$ ,  $[CF_3(CF_2)_7(CH_2)_3]_3N$ , and  $[CF_3(CF_2)_7(CH_2)_5]_3N$ . A fluoros mátrixban a  $pK_a$  értékek 15,4 és 0,3, a megfelelő elektródok logaritmikus szelektivitási koefficiens  $H_3O^+$  over  $K^+$  as low as  $<-12.8$ . A  $pK_a$  és a szelektivitás követi a trendeket melyre számíthatunk a szigetelés mértékéből az ionofór perfluoralkil-láncának hosszából. Ezen elektródok az első fluoros ionofór-alapú szenzorok, melyeket leírtak az irodalomban. A szelektivitása  $[CF_3(CF_2)_7(CH_2)_5]_3N$  tartalmú szenzoroknak nemcsak nagyobb mint az analóg nem fluoros membránt tartalmazó szenzoroké, hanem azonos nagyságrendű mint az eddig leírt legjobb ionofór-alapú pH szenzoroknak.

### 8.3 Fluoros polimer membránok ionofór-alapú ionszelektív potenciometriához: Mennyire inert a Teflon AF?<sup>136</sup>

A fluoros közeg a legkisebb polaritású és legkevésbé polarizálható ismert kondenzált fázis. Használatuk membrán-anyagként jelentősen megnövelte az ionszelektív elektródok szelektivitását és a robosztusságot. Ezen kutatásban egy fluoros amorf perfluorozott polimert használtak – első esetben, mint mátrixok ISE membránok.

Tanulmányoztak pH mérésre alkalmas elektródokat, melyekben poli[4,5-difluor-2,2-bisz(trifluorometil)-1,3-dioxol]-*co*-poli(tetrafluoretilén) (87% dioxol monomer tartalom; amit Teflon AF2400 néven ismernek), mint polimer mátrix, lineáris perfluoroligoéter mint lágyítószer található, nátrium tetrakis[3,5-bisz(perfluorhexil) fenil]borát biztosítja az ionos helyeket és bisz[(perfluoroktil)propil]-2,2,2-trifluoretilamin, mint H<sup>+</sup> ionofór szerepel.

Mindegyik elektród kiváló potenciometriás szelektivitást mutat, „Nernst-féle válasza” H<sup>+</sup>-ra széles pH tartományban tökéletes, kiemelkedő mechanikai stabilitást mutat és megtartja szelektivitását akár 4 hét is. Az ilyen fluoros felszínű elektrokémia szenzorok nem érzékenyek a biológia eredetű minták szerves nagymolekuláira, nem szennyeződnek káros mértékben, ezért hosszú ideig tartó használat esetén nem lép fel sem alapvonal elmozdulás.

## 9. MOLEKULASZERKEZET ÉS FIZIKAI TULAJDONSÁGOK

### 9.1. Olvadáspont

A molekulaszervezet és az olvadáspont kapcsolata nyilvánvaló, bár ez nehezen foglalható könnyen érthető mondatokba. Első közelítésben a tapasztalatra kell hagyatkoznunk, majd modern termodinamikai elméletek alapján történő előrejelzéseket kell értékelnünk. Fluoros vegyületek esetén a perfluoralkil-lánc elágazása, illetve O, vagy N heteroatom tartalma és az egész molekula fokozódó deszimmetrizálása az olvadáspont/fagyáspont csökkenését eredményezi.<sup>Ref.161</sup>

### 9.2 Oldhatóság

Az oldhatóság megismerése a preparatív kémikus nélkülözhetetlen segítője. Sokkal könnyebb olyan vegyületeket kezelni (izolálni), melyeknek fontosabb fizikai tulajdonságait ismerjük. A tapasztalat és a fizikai-kémiai modellekből levonható kvalitatív következtetések itt is jól hasznosíthatóak. A jelenségeket a tömbfázisban fellépő intermolekuláris kölcsönhatások irányítják, melyeket legjobban termodinamikai módszerekkel lehet leírni.<sup>Ref.162</sup>

Rokon együletek között az alacsonyabb olvadáspontú gyakran jobban oldódik a vizsgált oldószerben. Az olvadáspont és más makroszkopikus paraméterek kvantitatív hatásását de Wolf és munkatársai [említik meg egyik közleményük lábjegyzetében, minden elemzés nélkül](#).

(8) According to the MOD Theory, the solubility ( $\ln \Phi_b$ ) can be obtained from

$$\ln \Phi_b = A + B + D + F + O + OH$$

where the terms  $F$ ,  $O$ , and  $OH$  are not relevant for fluorous biphasic systems and

$$A = (\Delta H_m/R)(1/T - 1/T_m) + (\Delta H_{trans}/R)(1/T - 1/T_{trans})$$

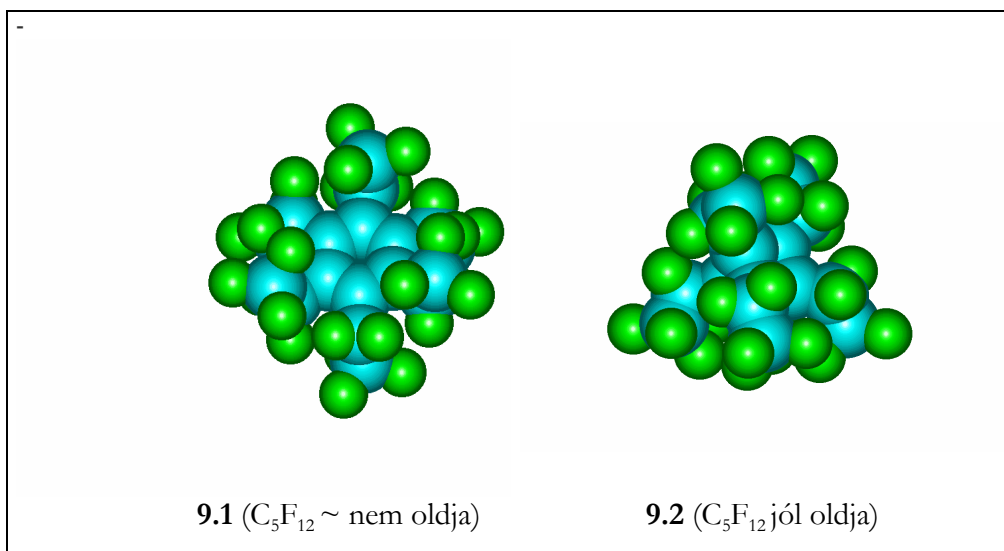
$$B = 0.5\Phi_s(V_b/V_s - 1) + 0.5 \ln(\Phi_b + \Phi_s V_b/V_s)$$

$$D = (\Phi_s^2 V_b/RT)(\delta'_b - \delta'_s)$$

Here,  $\Phi_b$  and  $\Phi_s$  are the volume fractions of the solute and the solvent, respectively,  $\Delta H_m$  and  $\Delta H_{trans}$  are the enthalpies of melting or other phase transitions, and  $T_m$  and  $T_{trans}$  are the corresponding melting or phase transition temperatures

Az előbbi inzert szemrevételezésből kiderül, hogy az oldhatóságot többek között befolyásolja az oldószer és az oldandó anyag mibenléte, azok hasonlósága (amit kohéziós paraméterük értéke jelez:  $\delta_b \sim \delta_s$ ), a hőmérséklet, az olvadáspont, moltérfogat és az olvadási és más fázisátmenet entalpia értéke.

Az előbbieket illusztrálására szolgál a perfluoralkil-szubsztituált benzol vegyértékizomerek, nevezetesen a *hexakis(bentafluoretil)benzol* (9.1) és a *hexakis(bentafluoretil)prizmán* (9.2) oldhatósága  $C_5F_{12}$  oldószerben. Ez a példa jól bizonyítja azt a tényt, hogy az aromás  $\pi$ -elektronrendszer jóval erősebb intermolekuláris vonzó kölcsönhatások kialakulását teszi lehetővé, mint a vele izomer policiklusos cikloalkán-származék (9.1. ábra).<sup>137, 138</sup>



8.1. ábra.. Az izomer F-benzol és F-prizmán energiaminimumban lévő konformerei és F-pentán oldhatósága (Szlávik Zoltán, 2001, MM+ módszerrel számított konformerek).

Egy egészen friss példa igazolja, hogy fluoros buckminsterfulleren alapú szupramolekuláris képződmény (fluoros vezikulum) is vízdoldhatóvá tehető, ha felszíne hidrofíl. Sajnálatos, hogy [a szerzők a vezikulum modelljét hibásan adták meg](#), ui. annak külső és belső felszíne így magasabb energiájú lenne, mint fordított esetben, amikor a *perfluorakilláncok* a vizes fázistól elszigetelve tartózkodnak.<sup>139</sup>

### 9.3. [Fluoros arany nanoklaszterek szintézise](#).<sup>140</sup>

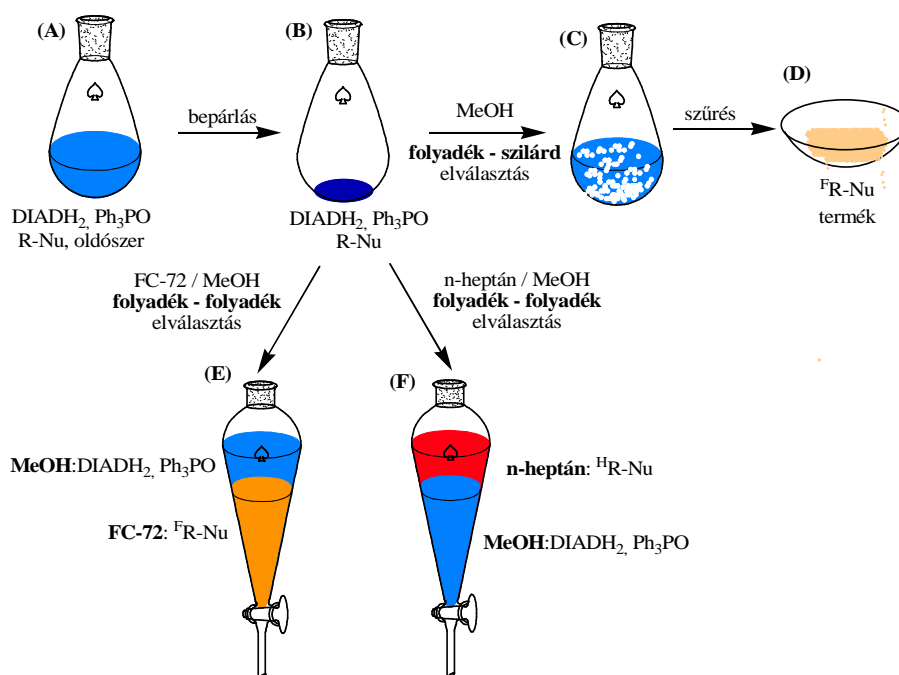
Előzetes közleményben számoltunk be különböző fluoros merkaptán monorétegekkel stabilizált arany nanorészecskék szintéziséről és néhány felszíni reakciójáról. Ezek az eredmények bizonyítják azt a korábbi feltételezésünket, hogy [meglehetősen nagy moltérfogatú képződmények is fluorokarbon oldhatóvá tehetőek](#), ha ezek felszínét önszerveződő fluoros monoréteg borítja.<sup>141</sup>

## 10. HATÉKONY ELVÁLASZTÁSI MŰVELETEK

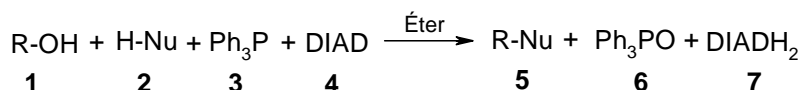
### 10.1. Fluoros folyadék-folyadék extrakció

A reakciók feldolgozására olyan módszereket alkalmaztunk, melyek a fluoros vagy lipofil termékeket és a használt szerves reagenseket eltérő fázisokban dúsítják (10.1. ábra). A reakció végeztével (1+2+3+4 → 5+6+7) az (A) körteumbik a termék (5, R-Nu) és a két melléktermék (6, Ph<sub>3</sub>PO és 7, DIADH<sub>2</sub>) oldatát tartalmazza. A feldolgozás első lépésében az oldószer lepárolása után gyakran ragacsos, néha pedig szilárd kristályos keverék marad vissza (B). A terméket mindig kristályként próbáltuk elkülöníteni, ezért előbb metanolt öntöttünk a keverékre. Mint ismeretes, ez nagyon jól oldja a melléktermékeket (6, 7) míg fluoros terméket (5) nem. Amikor kristályok kiválását tapasztaltuk (C), akkor azokat leszűrtük, hideg metanollal mostuk és így a fluoros terméket általában hófehér, tiszta kristályok alakjában kaptuk meg (D). Abban az esetben, ha még hűtés után sem tapasztaltunk kristálykiválást, akkor extrakciót alkalmaztunk a folyadék halmazállapotú fluoros termék kinyerésére. Itt a várakozásnak megfelelően az alsó fluoros fázis (FC-72) a fluoros terméket (F-5), míg a felső metanolos fázis a poláros melléktermékeket (6, 7) tartalmazza (E). A fázisok elválasztása után a fluoros oldószer (pl. FC-72) lepárlásával gyakran kaptunk tiszta terméket (GC≥98%). A folyékony halmazállapotú és lipofil N,N-dialkil-trifluormetán-szulfonamidokat (CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>N[C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>]<sub>2</sub>, n=7,9,11,13) viszont n-heptán/metanol folyadék-folyadék extrakció felső fázisából frakcionált desztillációval különítettük el (F).

*A folyékony fázisok jeges hűtése, vagy a metanolos fázis néhány csepp víz hozzáadásával történő hangolása a folyadék-folyadék extrakció hatékonyságát jelentősen növeli a fluoros termékek javára.*



10.1. ábra. Fluoros és lipofil Mitsunobu reakció termékek ideális elkülönítése.



Az oldószerhangolás mind empirikus, mind fizikai-kémiai alapon érdekes és jól követhető esemény. Ennek gyakorlati haszna jelentős, hiszen a rendelkezésünkre álló nem elegyedő oldószer-párok alkalmazási hatékonyságát jeletoesen növeli.

Chu, Yua és Curran 2007-ben beszámoltak kvalitatív megfigyeléseikről. 60 fluoros és szerves oldószerpár keveredési próbáit elvégezve, több hidrofluoréter (ld. HFE-sorozat, 14. oldal) oldószeren alapuló kétfázisú rendszert azonosítottak. A HFE-sorozatba tartozó, valójában fluoros-organikus amfifil tulajdonságú vegyületek jó *környezet-politikai* háttérrel rendelkeznek, használatuk fokozódik kedvező EPA (USA) besorolásuknak köszönhetően. A kísérleti adatok elemzése több kvalitatív szabály megfogalmazásához vezetett, melyek alkalmazása a kétfázisú katalízis és az extrakció során különösen előnyös lehet a hagyományos megoldásokhoz képest.<sup>142</sup>

## 10.2. Vízgőzdesztilláció

Modern preparatív laboratóriumokban gyakran alkalmazzzák a kromatográfia különböző változatait termékek izolálására és tisztítására, többnyire néhány gram terméket eredményező szintézisekben. Ezek a biztosan működő módszerek méretnövelés esetén több feladat megoldását kívánják, hogy a kisebb méretű preparátumoknál tapasztalt eredményeket reprodukálni lehessen.

A vízgőzdesztilláció ezzel szemben nem tartozik a rutinszerű elválasztási eljárások közé egytemi és akadémiai laboratóriumokban. Mindamellert ez egy igen hatékony elválasztási művelet. Számos fluoros és fluorofil vegyületünk vízgőzzel illékony viszonylag magas molekula tömege ellenére is, így ezek elkülönítésekor a vízgőzdesztillációt találtuk a leghatékonyabb megoldásnak. Vízgőzzel illékonyak az alkil-perfluor-(*tercier*-butil)-éter  $\{(CF_3)_3COC_nH_{2n+1}\}$ , 3-(perfluoralkil)-propil-perfluor-(*tercier*-butil)-éter  $\{(CF_3)_3COCH_2CH_2CH_2R_m\}$ , stb. típusú fluoros éterek.<sup>Ref.161</sup>

## 10.3. Fluoros desztilláció

Több esetben a fluoros vegyületek olyan fizikai tulajdonságait is tanulmányoztuk, mint a gőznyomás, melyek újabb elválasztási módszerek kidolgozására adtak lehetőséget. Azt tapasztaltuk, hogy a csaknem elfeledett vízgőz-desztilláció igen hatékony módszer fluorofil vegyületek és más reakciókomponensek elválasztására.<sup>143</sup>

A víznél magasabb forráspontú és a fluoros komponensekkel azok forráspontjához közeli hőmérsékleten sem elegyedő oldószerek alkalmazásával, ún. oldószergőz-desztilláció játszódik le. A vízgőz szerepét itt a szerves oldószer, például piridin vagy etilénlikol tölti be. A módszer alkalmazásával két folyékony fázisra szételegyedő elegy gyűlik össze a szedőlombikban. Piridin-desztillációt alkalmaztunk a 3-perfluoralkil-propén homológok szilárd-folyadék heterogén reakcióelegyekből történő egyszerű kinyerésére. Az elkülönített alsó fluoros fázis vizes, majd 5% sósavas mosása és szárítása ( $Na_2SO_4$ ) analitikailag tiszta terméket eredményez.<sup>Ref.146</sup>

## 10.4. Fluoros kristályosítás

*Egy vegyület kristályos megjelenése (a preparatív kémikus számára) csodálatos ajándék. A kristályosítás sok türelemet és intuiciót kívánó művelet. Szobahőmérsékleten folyékony fluoros vegyületek esetén fagyasztással (mélyhűtéssel) előidézhető ez a rendkívüli tisztító hatékonysággal rendelkező folyamat. Ha sikerül, tapasztalataim szerint az elválasztás (tisztítás) eredményessége mindig felülmúlta az egyszerű desztilláció elválasztási hatékonyságát, de még az optimalizált kromatográfiáét is. Könnyen juthatunk az első oltókristályhoz, ha a hűtési/melegítési ciklust egy órán belül legalább tízenkétszer megismétljük. Ez a türelmetlenség látszatát keltő technika a gócképződés iniciálásához szükséges, melyet Jaques optikai rezolválásokhoz ajánl.<sup>144</sup>*



## 11. AZ ÉRTEKEZÉSHEZ CSATOLT DVD-LEMEZ TARTALOMJEGYZÉKE

Digital-suppl\_1RJ papers\_pdf  
Digital\_suppl\_2 movies\_for\_fun\_pdf  
Digital\_suppl\_3\_other\_papers\_pdf  
florous\_thesis  
Wei\_Zhang's reviews  
Al\_acta's  
Aldrich\_acta's\_FTI\_@\_other\_chem\_files  
2009\_IsoFT'09\_Jackson\_Hole, Fluorous\_Lectures  
2007\_Lectures\_@\_Yokohama\_Kamakura\_IsoFT'07  
2005\_Lectures\_@\_Bordeaux\_Talence\_IsoFT'05

## 12. IRODALMI HIVATKOZÁSOK

<sup>1</sup> (a) Haggin, J. *Chem. & Eng. News* **1993**, 71, 27; (b) Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* ASPECTS OF METHANE CHEMISTRY, **1995**, 95, 987-1007; (c) B. K. Warren and S. T. Oyama, *Heterogeneous Hydrocarbon Oxidation* (American Chemical Society, Washington, D.C., 1996).

<sup>2</sup> (a) Basch, H.; Mogi, K.; Musaev, Keiji Morokuma, K. "MECHANISM OF THE METHANE - METHANOL CONVERSION REACTION CATALYZED BY METHANE MONOOXYGENASE: A DENSITY FUNCTION STUDY". *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7249-7256; (b) Rosenzweig, A. C.; Frederick, C. A.; Lippard, S. J.; Nordlund, P. "CRYSTAL STRUCTURE OF BACTERIAL NON-HAEM IRON HYDROXYLASE THAT CATALYSES THE BIOLOGICAL OXIDATION OF METHANE". *Nature* **1993**, 366, 537-543.

<sup>3</sup> Horváth, I. T. A PERSONAL VIEW OF THE HISTORY OF FLUOROUS CHEMISTRY. In: Gladysz, J. A.; Curran, D.P.; Horváth, I. T. (Eds.) *Handbook of Fluorous Chemistry* (2004), pp. 5-10. Wiley-VCH, Weinheim, Germany.

<sup>4</sup> FLUOROUS MULTIPHASE CATALYST OR REAGENT SYSTEMS FOR ENVIRONMENTALLY FRIENDLY OXIDATION OR HYDROFORMYLATION OR EXTRACTION PROCESSES. Horvath, I. T.; Rabai, J. (Exxon Research and Engineering Co., USA). *Eur. Pat. Appl.* (1995), 11 pp. EP 633062 A1 19950111 Application: EP 94-304877 19940704. Priority: US 93-88706 19930708.

<sup>5</sup> Rábai, J. [FUN AND GAMES WITH FLUOROS CHEMISTRY](#) In: Gladysz, J. A.; Curran, D.P.; Horvath, I. T. (Eds.) *Handbook of Fluorous Chemistry* (2004), pp. 574-585. Wiley-VCH, Weinheim, Germany.

<sup>6</sup> Horváth, I. T., Rábai, J. FACILE CATALYST SEPARATION WITHOUT WATER: FLUOROUS BIPHASE HYDROFORMYLATION OF OLEFINS, *Science* **1994**, 266, 72-75.

<sup>7</sup> Horváth, I. T., Kiss, G.; , R. A.; Bond, J. E.; Stevens, P. A.; Rábai, J., dmund J. Mozeleski, E. J. MOLECULAR ENGINEERING IN HOMOGENEOUS CATALYSIS: ONE-PHASE CATALYSIS COUPLED WITH BIPHASE CATALYST SEPARATION. THE FLUOROUS-SOLUBLE  $\text{HRh}(\text{CO})\{\text{P}[\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CF}_2)_5\text{CF}_3]_3\}_3$  HYDROFORMYLATION SYSTEM. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3133-3143.

<sup>8</sup> (a) Barton, A.F.M. SOLUBILITY PARAMETERS, *Chem. Rev.* **1975**, 75, 731-753; (b) Barton, A.F.M. *CRC Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters*. CRC Press, Boca Raton, FL, 1983.

<sup>9</sup> Rábai, J. SALTING OUT SELECTIVE EXTRACTION - A NOVEL METHOD FOR THE OPTICAL RESOLUTION OF CHIRAL SULFINYL CARBOXYLIC ACIDS AND ITS APPLICATION FOR THE CONVENIENT DETERMINATION OF OPTICAL PURITY, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, 31, 1631-1633.

<sup>10</sup> METAL-FLUORINATED AND METAL-PERFLUORINATED COMPLEXES AS CATALYSTS AND EXTRACTANTS FOR MULTIPHASE SYSTEMS. Horváth, I. T.; Rábai, J. (Exxon Research and Engineering Co., USA). U.S. (1999), 8 pp., Cont.-in-part of U.S. Ser. No. 502,339, abandoned. [US 5981422 A 19991109](#). Application: US 97-918828 19970826.

- 
- <sup>11</sup> Rábai, J.; Szlávik, Z.; Horváth, I. T. CHEMISTRY IN FLUOROUS BIPHASIC SYSTEMS, Chapter 22, in: *Handbook of Green Chemistry and Technology*, Eds. Clark, J.; Maquarrie, D. Blackwell, 2002, Oxford.
- <sup>12</sup> I. T. Horváth, F. Joó, Eds. *Aqueous Organometallic Chemistry and Catalysis*, Kluwer, Dordrecht, 1995.
- <sup>13</sup> Karakhanov, E. A.; Maksimov, A. L. BIPHASIC CATALYSIS IN PETROCHEMICAL PROCESSES, *Russian Journal of General Chemistry*, **2009**, *79*, 1370–1383. Original Russian Text © Karakhanov, E.A.; Maksimov, A.L. 2009, published in Rossiiskii Khimicheskii Zhurnal, **2009**, 52, 125–135.
- <sup>14</sup> Lo Nostro, P. PHASE SEPARATION PROPERTIES OF FLUOROCARBONS, HYDROCARBONS AND THEIR COPOLYMERS, *Adv. Colloid Interface Sci.*, **1995**, *56*, 245-287.
- <sup>15</sup> De Wolf, E.; van Koten, G; and Deelman, B.-J. FLUOROUS PHASE SEPARATION TECHNIQUES IN CATALYSIS, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 37-41.
- <sup>16</sup> Cornils, B.; Herrmann, W. A. *Aqueous-phase Organometallic Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, 1998
- <sup>17</sup> Welton, T. ROOM-TEMPERATURE IONIC LIQUIDS. SOLVENTS FOR SYNTHESIS AND CATALYSIS, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071-2084.
- <sup>18</sup> Fink, R.; Hancu, D.; Valentine, R., Beckman, E. J. TOWARD THE DEVELOPMENT OF “CO<sub>2</sub>-PHILIC” HYDROCARBONS. 1. USE OF SIDE-CHAIN FUNCTIONALIZATION TO LOWER THE MISCIBILITY PRESSURE OF POLYDIMETHYLSILOXANES IN CO<sub>2</sub>, *J. Phys. Chem. B.*, **1999**, *103*, 6441-6444
- <sup>19</sup> Bartel-Rosa, L.P.; Gladysz, J. A. CHEMISTRY IN FLUOROUS MEDIA: A USER'S GUIDE TO PRACTICAL CONSIDERATIONS IN THE APPLICATION OF FLUOROUS CATALYSTS AND REAGENTS, *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, *190-192*, 587-605.
- <sup>20</sup> Szlávik, Z.; Tárkányi, G.; Gömöry, Á.; Tarczay, Gy.; and Rábai, J. CONVENIENT SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF FLUOROPHILIC PERFLUOROOCTYL-PROPYL AMINES AND AB INITIO CALCULATIONS OF PROTON AFFINITIES OF RELATED MODEL COMPOUNDS, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *108*, 7-14.
- <sup>21</sup> Horváth, I.T. FLUOROUS BIPHASE CHEMISTRY, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 641-650.
- <sup>22</sup> Cavazzini, M.; Montanari, F.; Pozzi, G.; Quici, S. PERFLUOROCARBON-SOLUBLE CATALYSTS AND REAGENTS AND THE APPLICATION OF FBS (FLUOROUS BIPHASE SYSTEM) TO ORGANIC SYNTHESIS, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *94*, 183-193.
- <sup>23</sup> Fish, R. H. FLUOROUS BIPHASIC CATALYSIS: A NEW PARADIGM FOR THE SEPARATION OF HOMOGENEOUS CATALYSTS FROM THEIR REACTION SUBSTRATES AND PRODUCTS, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1677-1680.
- <sup>24</sup> Baker, T.R., Tumas, W. HOMOGENEOUS CATALYSIS: TOWARD GREENER CHEMISTRY, *Science*, **1999**, *284*, 1477-1479.

---

<sup>25</sup> Curran, D. P., Luo, Z., [FLUOROUS TECHNOLOGIES PRIMER: A SHORT INTRODUCTION TO FLUOROUS TECHNIQUES FOR THE SYNTHESIS AND SEPARATION OF ORGANIC MOLECULES.](http://www.fluorous.com)  
<http://www.fluorous.com>

<sup>26</sup> (a) Smart, B. E. Chapter 3. CHARACTERISTICS OF C–F SYSTEMS. In: *Organofluorine Chemistry, Principles and Commercial Applications* (Banks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J. C., eds). Plenum Press, New York, 1994, pp. 57-88; (b) Smart, B. E. FLUORINE SUBSTITUENT EFFECTS (ON BIOACTIVITY). *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3-11.

<sup>27</sup> (a) Editorial Comment: Bernard Canaud on behalf of the European Expert Panel, Department of Nephrology, Lapeyronie Hospital, Montpellier, France. PERFORMANCE LIQUID TEST AS A CAUSE FOR SUDDEN DEATH OF DIALYSIS PATIENTS: PERFLUOROHYDROCARBON, A PREVIOUSLY UNRECOGNIZED HAZARD FOR DIALYSIS PATIENTS. *Nephrol Dial Transplant* **2002**, *17*, 545-548; (b) Canaud, B.; Aljama, P.; Tielemans, C.; Gasparovic, V.; Gutierrez, A.; Locatelli, F. PATHOCHEMICAL TOXICITY OF PERFLUOROCARBON-5070, A LIQUID TEST PERFORMANCE FLUID PREVIOUSLY USED IN DIALYZER MANUFACTURING, CONFIRMED IN ANIMAL EXPERIMENT, *J. Am Soc Nephrol* **2005**, *16*, 1819-1823; (c) Sass, D. J.; van Dyke R. A.; Wood, E. H.; Johnson, S. A.; Didisheim, P. GAS EMBOLISM DUE TO INTRAVENOUS FC 80 LIQUID FLUOROCARBON, *J. Appl. Physiol.* **1976**, *40*, 745-751.

<sup>28</sup> May, G. *Chem. Br.* **1997**, 34-cc.

<sup>29</sup> Riess, J. G. FLUOROCARBON EMULSIONS – DESIGNING AN EFFICIENT SHUTTLE SERVICE FOR THE RESPIRATORY GASES – THE SO-CALLED 'BLOOD SUBSTITUTES'. In: *Fluorine Chemistry at the Millenium. Fascinated by Fluorine* (Banks, R. E., ed.) Elsevier, Amsterdam, 2000, pp. 385-431.

<sup>30</sup> Clayton, Jr., J. W. FLUOROCARBON TOXICITY AND BIOLOGICAL ACTION, *Fluorine Chem. Rev.* **1967**, *1*, 197-242.

<sup>31</sup> (a) Hildebrand, J. H.; Cochran, D. R. F. LIQUID-LIQUID SOLUBILITY OF PERFLUOROMETHYLCYCLOHEXANE WITH BENZENE, CARBON TETRACHLORIDE, CHLOROBENZENE, CHLOROFORM AND TOLUENE, *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 22-25; (b) Hildebrand, J.H.; Fisher, B. B.; Benesi, H. A. SOLUBILITY OF PERFLUORO-N-HEPTANE WITH BENZENE, CARBON TETRACHLORIDE, CHLOROFORM, N-HEPTANE AND 2,2,4-TRIMETHYLPENTANE, *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 4348-4351.

<sup>32</sup> Scott, R. L. THE ANOMALOUS BEHAVIOR OF FLUOROCARBON SOLUTIONS, *J. Phys. Chem.* **1958**, *62*, 136-145.

<sup>33</sup> Scott, R. L. THE SOLUBILITY OF FLUOROCARBONS, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 4090-4093.

<sup>34</sup> Grosse, A. V.; Cady, G. H. PROPERTIES OF FLUOROCARBONS, *Ind. Eng. Chem.* **1947**, *39*, 367-374.

<sup>35</sup> Ravishankara, A. R.; Solomon, S.; Turnipseed, A. A.; Warren, R. F. ATMOSPHERIC LIFETIMES OF LONG-LIVED HALOGENATED SPECIES, *Science*, **1993**, *259*, 194-199.

<sup>36</sup> Gladysz, J. A.; Emnet, C. FLUOROUS SOLVENTS AND RELATED MEDIA, in *Handbook of Fluorous Chemistry*, pp. 11-23, Gladysz, J. A.; Curran, D. P.; Horváth, I. T. (Eds.); Wiley/VCH, Weinheim, 2004.

- 
- <sup>37</sup> [3M Novec Fluids: Product Description](#), 2009.
- <sup>38</sup> Dimitrov, S.; Kamenska, V.; Walker, J. D.; Windlec, W.; Purdy, R.; Lewis, M.; Mekenyan, O. PREDICTING THE BIODEGRADATION PRODUCTS OF PERFLUORONATED CHEMICALS USING CATABOL. *SAK and QSAR in Environmental Research*, **2004**, *15*, 69-82.
- <sup>39</sup> Malinverno, G.; Comombo, I.; Visca, M. TOXICOLOGICAL PROFILE OF HYDROFLUOROPOLYETHERS, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **2005**, *41*, 228-239.
- <sup>40</sup> Wuebbles, D. J.; Calm, J. M. AN ENVIRONMENTAL RATIONALE FOR RETENTION OF ENDANGERED CHEMICALS. *Science* **1997**, *278*, 1090-1091.
- <sup>41</sup> West, K. N.; Hallett, J.P.; Jones, R. S.; Bush, D.; Liotta, C. L.; Eckert, C. A. CO<sub>2</sub>-INDUCED MISCIBILITY OF FLUOROUS AND ORGANIC SOLVENTS FOR RECYCLING HOMOGENEOUS CATALYSTS. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2004**, *43*, 4827-4832.
- <sup>42</sup> Gladysz, J. A.; Curran, D.P.; Horvath, I. T. (Eds): [Handbook of Fluorous Chemistry \(2004\)](#), Wiley-VCH, Weinheim, Germany.
- <sup>43</sup> Spargo, P. L.; BOOK REVIEW, [Organic Process Research & Development](#) **2005**, *9*, 1019-1020.
- <sup>44</sup> Gladysz, J. A.; Curran, D. P. [FLUOROUS CHEMISTRY: FROM BIPHASIC CATALYSIS TO A PARALLEL CHEMICAL UNIVERSE AND BEYOND](#). *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3823-3825.
- <sup>45</sup> Horváth, I. T.; Curran, D. P.; Gladysz, J. A., [FLUOROUS CHEMISTRY: SCOPE AND DEFINITION](#). In: *Handbook of Fluorous Chemistry*. Gladysz, J. A.; Curran, D. P.; Horváth, I. T. (Eds.). Copyright 2004 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. pp. 1-4.
- <sup>46</sup> Curran, D. P. FLUOROUS CHEMISTRY IN PITTSBURGH: 1996–2008, [J. Fluorine Chem.](#) **2008**, *129*, 898–902.
- <sup>47</sup> Mathison, C. R.; Cole-Hamilton, D. J., FLUOROUS BIPHASIC CATALYSIS, In: Cole-Hamilton, D. J.; Tooze, R. P. (Eds.), *Catalyst Separation, Recovery and Recycling*, Springer, 2006. pp. 145–181.
- <sup>48</sup> Juliette, J. J. J.; Rutherford, D.; Horváth, I. T.; Gladysz, J. A. TRANSITION METAL CATALYSIS IN FLUOROUS MEDIA: PRACTICAL APPLICATION OF A NEW IMMOBILIZATION PRINCIPLE TO RHODIUM-CATALYZED HYDROBORATIONS OF ALKENES AND ALKYNES, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2696-2704.
- <sup>49</sup> Sheldon, R. A. GREEN SOLVENTS FOR SUSTAINABLE ORGANIC SYNTHESIS: STATE OF THE ART, [Green Chem.](#), **2005**, *7*, 267–278.
- <sup>50</sup> Gladysz, J. A. "CATALYSIS INVOLVING FLUOROUS PHASES: FUNDAMENTALS AND DIRECTIONS FOR GREENER METHODOLOGIES" in: [Handbook of Green Chemistry](#). Anastas, P., Ed; Volume 1: [HOMOGENEOUS CATALYSIS](#); Crabtree, R. H. Volume Ed; Wiley/VCH, Weinheim, 2009, pp. 17-38.
- <sup>51</sup> Horváth István Tamás, SZEMÉLYES KÖZLÉS (2008).

- 
- <sup>52</sup> Bernini, R.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Forte, G.; Petrucci, F.; Prastaro, A.; Niembro, S.; Shafir, A.; Vallribera, A. PERFLUORO-TAGGED, PHOSPHINE-FREE PALLADIUM NANOPARTICLES SUPPORTED ON SILICA GEL: APPLICATION TO ALKINYLYATION OF ARYL HALIDES, SUZUKI-MIURA CROSS-COUPLING, AND HECK REACTIONS UNDER AEROBIC CONDITIONS. *Green. Chem.* **2010**, *12*, 150-158.
- <sup>53</sup> (a) Zhang, W. Editorial, FLUOROUS CHEMISTRY: FROM BIPHASIC CATALYSIS TO HIGH-THROUGHPUT SYNTHESIS SYNTHESIS OF SMALL MOLECULES AND SEPARATION/IMMOBILIZATION OF BIOMOLECULES. *QSAR Comb Sci* **2006**, *25*, 679-679; (b) Zhang W. (Ed.), FLUOROUS SYNTHESIS. *QSAR Comb Sci* **2006**, *25*, 675-806
- <sup>54</sup> ZHANG, W. FLUOROUS TECHNOLOGIES FOR SOLUTION-PHASE HIGH-THROUGHPUT ORGANIC SYNTHESIS. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4475-4489.
- <sup>55</sup> Gladysz, J. A.; Curran, D. P. FLUOROUS CHEMISTRY: FROM BIPHASIC CATALYSIS TO A PARALLEL CHEMICAL UNIVERSE AND BEYOND, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3823-3825; and the following articles, pp. 3826-4132.
- <sup>56</sup> Zhang, W. FLUOROUS MIXTURE SYNTHESIS (FMS) OF ENANTIOMERS, DIASTEREOMERS, AND COMPOUND LIBRARIES. *ARKIVOC* **2004**, (i) 101-109.
- <sup>57</sup> Zhang, W. GREEN CHEMISTRY ASPECTS OF FLUOROUS TECHNIQUES—OPPORTUNITIES AND CHALLENGES FOR SMALL-SCALE ORGANIC SYNTHESIS. *Green Chem.*, **2009**, *11*, 911-920.
- <sup>58</sup> Zhang, W. FLUOROUS SYNTHESIS OF HETEROCYCLIC SYSTEMS. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2531-2556.
- <sup>59</sup> Zhang, W. Tetrahedron report number 640. FLUOROUS TECHNOLOGIES FOR SOLUTION-PHASE HIGH-THROUGHPUT ORGANIC SYNTHESIS. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4475-4489.
- <sup>60</sup> Zhang, W. MICROWAVE-ENHANCED FLUOROUS SYNTHESIS. *Chimica Oggi/ Chemistry Today (supplement)* **2004**, *23* (3) 12-14.
- <sup>61</sup> Zhang, W. APPLICATION OF FLUOROUS TECHNOLOGIES IN SOLUTION-PHASE SYNTHESIS. *1st International Symposium on Fluorous Technologies Bordeaux-Talence, France, July 4-6, 2005. Lecture.*
- <sup>62</sup> Zhang, W. NEW CHEMICAL AND BIOLOGICAL APPLICATIONS OF FLUOROUS TECHNOLOGIES. *Chem. Commun.*, **2008**, 5686-5694.
- <sup>63</sup> (a) Curran, D. P. FLUOROUS CHEMISTRY IN PITTSBURGH: 1996-2008, *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 898-902; (b) Editorial (William R. Dolbier Jr., and G. K. Surya Prakash), 2008 ACS AWARD ISSUE "FOR CREATIVE WORK IN FLUORINE CHEMISTRY", DENNIS P. CURRAN, *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 896-897.
- <sup>64</sup> Curran, D. P.; Hadida, S. Tris(2-(perfluorohexyl)ethyl)tin Hydride: A New Fluorous Reagent for Use in Traditional Organic Synthesis and Liquid Phase Combinatorial Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2531-2532.
- <sup>65</sup> Studer, A.; Hadida, S.; Ferritto, R.; Kim, S.-Y.; Jeger, P.; Wipf, P.; Curran, D. P. FLUOROUS SYNTHESIS: A FLUOROUS-PHASE STRATEGY FOR IMPROVING SEPARATION EFFICIENCY IN ORGANIC SYNTHESIS. *Science* **1997**, *275*, 823-826.

- 
- <sup>66</sup> Curran, D. P.; Hadida, S.; He, M. Thermal Allylations of Aldehydes with a Fluorous Allylstannane. Separation of Organic and Fluorous Products by Solid Phase Extraction with Fluorous Reverse Phase Silica Gel. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6714-6715.
- <sup>67</sup> Hadida, S.; Michael S. Super, M. S.; Beckman, E. J.; Curran, D. P. RADICAL REACTIONS WITH ALKYL AND FLUOROALKYL (FLUOROUS) TIN HYDRIDE REAGENTS IN SUPERCRITICAL CO<sub>2</sub>. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7406-7407.
- <sup>68</sup> Larhed, M.; Hoshino, M.; Hadida, S.; Curran, D. P.; Hallberg, A. RAPID FLUOROUS STILLE COUPLING REACTIONS CONDUCTED UNDER MICROWAVE IRRADIATION. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5583-5587.
- <sup>69</sup> Curran, D. P.; Ferritto, R.; Ye Hua, Y. Preparation of a Fluorous Benzyl Protecting Group and Its Use in a Fluorous Synthesis Approach to a Disaccharide. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 4937-4940.
- <sup>70</sup> Olofsson, K.; Kim, S.-Y.; Larhed, M.; Curran, D. P.; Hallberg, A. HIGH-SPEED, HIGHLY FLUOROUS ORGANIC REACTIONS. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4539-4541.
- <sup>71</sup> Zhang, Q.; Luo, Z.; Curran, D. P. Separation of "Light Fluorous" Reagents and Catalysts by Fluorous Solid-Phase Extraction: Synthesis and Study of a Family of Triarylphosphines Bearing Linear and Branched Fluorous Tags. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8866-8873.
- <sup>72</sup> Nakamura, Y.; Takeuchi, S.; Ohgo, Y.; Curran, D. P. PREPARATION OF A FLUOROUS CHIRAL BINOL DERIVATIVE AND APPLICATION TO AN ASYMMETRIC PROTONATION REACTION. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 351-356.
- <sup>73</sup> Luo, Z.; Williams, J.; Read, R. W.; Curran, D. P. FLUOROUS BOC (<sup>F</sup>BOC) CARBAMATES: NEW AMINE PROTECTING GROUPS FOR USE IN FLUOROUS SYNTHESIS. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4261-4266.
- <sup>74</sup> Nakamura, H.; Linclau, B.; Curran, D. P. FLUOROUS TRIPHASIC REACTIONS: TRANSPORTATIVE DEPROTECTION OF FLUOROUS SILYL ETHERS WITH CONCOMITANT PURIFICATION. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10119-10120.
- <sup>75</sup> Luo, Z.; Zhang Q.; Oderaotoshi, Y.; Curran, D. P. Fluorous MIXTURE SYNTHESIS: A FLUOROUS-TAGGING STRATEGY FOR THE SYNTHESIS AND SEPARATION OF MIXTURES OF ORGANIC COMPOUNDS. *Science* **2001**, *291*, 1766-1769.
- <sup>76</sup> Gladysz, J. A.; Curran, D. P. Fluorous CHEMISTRY: FROM BIPHASIC CATALYSIS TO A PARALLEL CHEMICAL UNIVERSE AND BEYOND. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3823-3825.
- <sup>77</sup> Yoshida, J.-i.; Itami, K. TAG STRATEGY FOR SEPARATION AND RECOVERY. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3693-3716.
- <sup>78</sup> Zhang, Q.; Rivkin, A.; Curran, D. P. Quasiracemic Synthesis: Concepts and Implementation with a Fluorous Tagging Strategy to Make Both Enantiomers of Pyridovericin and Mappicine. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5774-5781.



- 
- <sup>79</sup> Matsugi, M.; Curran, D. P. REVERSE FLUOROUS SOLID-PHASE EXTRACTION: A NEW TECHNIQUE FOR RAPID SEPARATION OF FLUOROUS COMPOUNDS. *OrgLett* **2004**, *6*, 2717-2720.
- <sup>80</sup> Yu, M. S.; Curran, D. P.; Nagashima, T. INCREASING FLUOROUS PARTITION COEFFICIENTS BY SOLVENT TUNING. *OrgLett* **2005**, *7*, 3677-3680.
- <sup>81</sup> Wilcox, C. S.; Turkyilmaz, S. OLIGOMERIC ETHYLENE GLYCOLS AS SORTING TAGS FOR PARALLEL AND COMBINATORIAL MIXTURE SYNTHESIS. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 1827-1829.
- <sup>82</sup> Zhang, W.; D. P. Tetrahedron report number 777. SYNTHETIC APPLICATIONS OF FLUOROUS SOLID-PHASE EXTRACTION (F-SPE). *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11837-11865.
- <sup>83</sup> Lindsley, C. W.; Zhao, Z.; Leister, W. H. FLUOROUS-TETHERED QUENCHING REAGENTS FOR SOLUTION PHASE PARALLEL SYNTHESIS. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4225-4228.
- <sup>84</sup> Zhang, W.; Curran, D. P.; Chen, C. H.-T. USE OF FLUOROUS SILICA GEL TO SEPARATE FLUOROUS THIOL QUENCHING DERIVATIVES IN SOLUTION-PHASE PARALLEL SYNTHESIS. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3871-3875.
- <sup>85</sup> Gerard, B.; Cencic, R.; Pelletier, J.; Porco, J. A., Jr. ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF THE COMPLEX ROCAGLATE (-)-SILVESTROL. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7831-7834.
- <sup>86</sup> Bucher, B.; Curran, D. P. SELECTIVE SULFONYLATION OF 1,2-DIOLS AND DERIVATIVES CATALYZED BY A RECOVERABLE FLUOROUS TIN OXIDE. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9617-9621.
- <sup>87</sup> Ryu, I.; Niguma, T.; Minakata, S.; Komatsyu, M.; Luo, Z. Y.; Curran, D. P. RADICAL CARBONYLATIONS WITH FLUOROUS ALLYL TIN REAGENTS. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2367-2370.
- <sup>88</sup> Manzoni, L.; Castelli, R. RAPID SYNTHESIS OF OLIGOSACCHARIDES USING AN ANOMERIC FLUOROUS SILYL PROTECTING GROUP. *Org. Lett.*, **2004**, *6* (23), pp 4195-4198
- <sup>89</sup> Wang, X.; Nelson, S. G.; Curran, D. P. THE AZIDO ACID APPROACH TO B-PEPTIDES: PARALLEL SYNTHESIS OF A TRI-B-PEPTIDE LIBRARY BY FLUOROUS TAGGING. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6141-6145.
- <sup>90</sup> McCairn, M. C.; Turner, M. L. RAPID SYNTHESIS AND FLUOROUS-PHASE PURIFICATION OF A-PERFLUOROHEXYLOLIGO-THIOPHENES. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 1045-1047.
- <sup>91</sup> McAllister, L. A.; McCormick, R. A.; James, K. M.; Brand, S.; Willetts, N.; Procter, D. J. A FLUOROUS, PUMMERER CYCLATIVE-CAPTURE STRATEGY FOR THE SYNTHESIS OF N-HETEROCYCLES. *Chem.—Eur. J.* **2007**, *13*, 1032-1046.
- <sup>92</sup> Trabanco, A. A.; Vega, J. A.; Fernández, M. A. FLUOROUS-TAGGED CARBAMATES FOR THE Pd-CATALYZED AMINATION OF ARYL HALIDES. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8146-8148.
- <sup>93</sup> Schwinn, D.; Bannwarth, W. PERFLUORO-TAGGED BENZYLOXYCARBONYL PROTECTING GROUP AND ITS APPLICATION IN FLUOROUS BIPHASIC SYSTEMS. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 255-264.



- 
- <sup>94</sup> Curran, D. P.; Amatore, M.; Campbell, M.; Go, E.; Guthrie, D.; Luo, Z. SYNTHESIS AND REACTIONS OF FLUOROUS CARBOBENZYLOXY (FCBZ) DERIVATIVES OF  $\alpha$ -AMINO ACIDS. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4643–4467.
- <sup>95</sup> Luo, Z. Y.; Williams, J.; Read, R. W.; Curran, D. P. FLUOROUS BOC (FBOC) CARBAMATES: NEW AMINE PROTECTING GROUPS FOR USE IN FLUOROUS SYNTHESIS. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4261–4266.
- <sup>96</sup> Chen, C. H.-T.; Zhang, W. FluoMar, a Fluorous Version of the Marshall Resin for Solution-Phase Library Synthesis. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1015–1017.
- <sup>97</sup> Palmacci, E. R.; Hewitt, M. C.; Seeberger, P. H. CAP-TAG-NOVEL METHODS FOR THE RAPID PURIFICATION OF OLIGOSACCHARIDES PREPARED BY AUTOMATED SOLID-PHASE SYNTHESIS. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4433–4437.
- <sup>98</sup> Zhang, W. *Chem. Rev.* FLUOROUS LINKER-FACILITATED CHEMICAL SYNTHESIS *Chem. Rev.*, **2009**, *109* (2), pp 749–795.
- <sup>99</sup> (a) Ehrfeld, W.; Hessel, V.; Lowe, H. *Microreactors*, Wiley-VCH, Weinheim, 2000; (b) Mason, B. P.; Price, K. E.; Steinbacher, J. L.; Bogdan, A. R.; McQuade, D. T. GREENER APPROACHES TO ORGANIC SYNTHESIS USING MICROREACTOR TECHNOLOGY, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2300–2318.
- <sup>100</sup> (a) Mikami, K.; Yamanaka, M.; Islam, M. N.; Kudo, K.; Seino, N.; Shinoda, M. 'FLUOROUS NANOFLOW' SYSTEM FOR THE MUKAIYAMA ALDOL REACTION CATALYZED BY THE LOWEST CONCENTRATION OF THE LANTHANIDE COMPLEX WITH BIS(PERFLUOROOCTANESULFONYL)-AMIDE PONYTAIL, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 10593–10597; (b) Mikami, K.; Yamanaka, M.; Islam, M. N.; Tono, T.; Itoh, Y.; Shinoda, M.; Kudo, K. NANOFLOW MICROREACTOR FOR DRAMATIC INCREASE NOT ONLY IN REACTIVITY BUT ALSO IN SELECTIVITY: BAEYER–VILLIGER OXIDATION BY AQUEOUS HYDROGEN PEROXIDE USING LOWEST CONCENTRATION OF A FLUOROUS LANTHANIDE CATALYST, *J. Fluorine Chem.*, **2006**, *127*, 592–596.
- <sup>101</sup> Bejot, R.; Fowler, T.; Carroll, L.; Boldon, S.; Moore, J. E.; Declerck, J.; Gouverneur, V. Fluorous Synthesis of  $^{18}\text{F}$  Radiotracers with the  $[\text{F}^{18}]\text{Fluoride}$  Ion: Nucleophilic Fluorination as the Detagging Process. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 586–589.
- <sup>102</sup> FTT, Inc. <http://www.fluorous.com>. (2010\_FLUOROUS\_APPLICATION\_NOTES).
- <sup>103</sup> (a) Richter, B.; van Koten, G.; Deelman, B.-J., FLUOROUS VERSIONS OF WILKINSON'S CATALYST. ACTIVITY IN FLUOROUS HYDROGENATION OF 1-ALKENES AND RECYCLING BY FLUOROUS BIPHASIC SEPARATION *J. AM. CHEM. SOC.* **2000**, *122*, 3945–3951; (b) de Wolf, E.; Speets, E. A.; Deelman, B.-J.; van Koten, G., RECYCLING OF RHODIUM-BASED HYDROSILYLATION CATALYSTS; A FLUOROUS APPROACH. *Organometallics* **2001**, *20*, 3686–3690.
- <sup>104</sup> Kiss, L. E., Kövesdi, I., Rábai, J. AN IMPROVED DESIGN OF FLUOROPHILIC MOLECULES: PREDICTION OF THE LN  $P$  FLUOROUS PARTITION COEFFICIENT, FLUOROPHILICITY, USING 3D QSAR DESCRIPTORS AND NEURAL NETWORKS. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *108*, 95–109.
- <sup>105</sup> de Wolf, E.; Paul Ruelle, P.; van den Broeke, J.; Deelman, B.-J.; van Koten, G. PREDICTION OF PARTITION COEFFICIENTS OF FLUOROUS AND NONFLUOROUS SOLUTES IN FLUOROUS

---

BIPHASIC SOLVENT SYSTEMS BY MOBILE ORDER AND DISORDER THEORY. *J. Phys. Chem. B*, **2004**, *108* (4), pp 1458–1466.

<sup>106</sup> Gladysz, J. A.; Emnet, C.; Rabai, J. PARTITION COEFFICIENTS INVOLVING FLUOROUS SOLVENTS. In: Gladysz, J. A.; Curran, D. P.; Horvath, I. T. (Eds.): *Handbook of Fluorous Chemistry* (2004), pp. 56-100. Wiley-VCH, Weinheim, Germany.

<sup>107</sup> Sadtler, M. V.; Jeanneaux, F.; Krafft, M.-P., Rábai, J.; Riess, J. G. PERFLUOROALKYLATED AMPHIPHILES WITH A MORPHOLINOPHOSPHATE OR A DIMORPHOLINOPHOSPHATE POLAR HEAD GROUP. *New J. Chem.* **1998**, 609-613.

<sup>108</sup> Szlávik, Z.; Tárkányi, G.; Skribanek, Z.; Vass, E.; Rábai, J. A NOVEL STRATEGY FOR THE SYNTHESIS OF OMEGA-FUNCTIONALIZED PERFLUOROALKYL IODIDES. *OrgLett* **2001**, *3*, 2365-2366. @ [Supporting Information](#)

<sup>109</sup> Szlávik, Z.; Csámpai, A.; Krafft, M.-P., Riess, J.-G., Rábai, J. THE PREPARATION OF METHYL 9-iodo-perfluorononanoate: AN ACCESS TO REVERSE FLUORINATED AMPHIPHILES. *Tetrahedron Letters*, **1997**, *38*, 8757-8760.

<sup>110</sup> Szlávik, Z.; Tárkányi, G.; Tarczay, Gy.; Gömöry, Á.; Rábai, J. SYNTHESIS OF 3-PERFLUOROALKYL-PROPYL-ESTERS OF L-(+)-TARTARIC ACID. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *98*, 83-87.

<sup>111</sup> Rábai, J.; Kövesi, I.; Bonto, A.-M. PERFLUOROCTYLPROPYL ALCOHOL. RADICAL ADDITION OF PERFLUOROCTYL IODIDE TO TRIALLYL BORATE, FOLLOWED BY REDUCTIVE DEHALOGENATION AND AQUEOUS DEPROTECTION. In: Gladysz, J. A., Curran, D. P.; Horváth, I.T. (Eds.) *Handbook of Fluorous Chemistry* Weinheim: Wiley-VCH, 2004. pp. 419-420.

<sup>112</sup> Rábai, J., FUN AND GAMES WITH FLUOROUS CHEMISTRY. In: Gladysz, J. A.; Curran, D.P.; Horvath, I. T. (Eds): *Handbook of Fluorous Chemistry* (2004), pp. 574-585. Wiley-VCH, Weinheim, Germany.

<sup>113</sup> Kiss László Ernő, FLUOROFIL VEGYÜLETEK TERVEZÉSE ÉS SZINTÉZISE, [Doktori értekezés](#), ELTE Szerves Kémiai Tanszék, Budapest, 2001.

<sup>114</sup> Kiss, L. E.; Rábai, J.; Varga, L.; Kövesdi, I. METHYL PERFLUOROCTANETHIONATE AS A TOOL FOR INDIRECT PERFLUOROALKYLMETHYLATION AND PERFLUOROALKYLATION OF AMINES. *Synlett* **1998**, 1243-1245.

<sup>115</sup> Szlávik, Z.; Tárkányi, G.; Ágnes Gömöry, Á.; Rábai, J. APPLICATION OF TRIMETHYLVINYLSILANE AS A CONVENIENT SYNTHETIC PRECURSOR OF (PERFLUOROALKYL)-ETHENES: AN UNUSUAL FLUORIDE-INDUCED ELIMINATION-DESILYLATION COUPLED REACTION. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2347 – 2349. @ [Supporting Information](#).

<sup>116</sup> Szijjártó, C; Ivanko, P; Takács, F. T.; Szabó, D.; Rábai, J. SYNTHESSES OF FLUOROUS PROPENES FROM 3-PERFLUOROALKYL-2-iodo-1-PROPANOLS. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 386-389.

<sup>117</sup> Gambaretto, G.; Conte, L.; Fornasieri, G.; Zarantonello, C.; Tonei, D.; Sassi, A.; Bertani, R. SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF A NEW CLASS OF POLYFLUORINATED ALKANES: TETRAKIS(PERFLUOROALKYL)ALKANE. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *121*, 57-63.

- 
- <sup>118</sup> Rábai, J. [FLUORINE CHEMISTRY FOR FLUOROUS CHEMISTRY](#). *The 2nd International Symposium on Fluorous Technologies (ISOFT'07)* July 29 - August 1, 2007, Yokohama-Kamakura, Japan. Book of Abstracts, Noguchi Institute, pp. 39-42.
- <sup>119</sup> Rábai, J.; Szijjártó, Cs.; Ivanko, P.; Szabó, D. 3-(PERFLUOROALKYL)PROPANOLS: VALUABLE BUILDING BLOCKS FOR FLUOROUS CHEMISTRY [Synthesis](#) **2007**, 2581-2584.
- <sup>120</sup> Rábai, J.; Abudurexiti, A.; Szabó, D. PERFLUOROOCTYLPROPYL AMINE. USE OF PERFLUOROOCTYLPROPYL IODIDE FOR A GABRIEL SYNTHESIS OF A FLUOROPHILIC AMINE, In: Gladysz John A, Curran Dennis P, Horvath Istvan T (Eds.) *Handbook of Fluorous Chemistry* Weinheim: Wiley - VCH, 2004. pp. 421-423.
- <sup>121</sup> Abudurexiti, A.; Halász, G.; Csámpai, A.; Gömöry, Á.; Rábai, J., IMPROVED SYNTHESIS OF PERFLUOROOCTYL-PROPYL AMINE. [J. Fluorine Chem.](#) **2004**, *125*, 1143-1146.
- <sup>122</sup> Bálint, A.-M.; Bodor, A.; Gömöry, Á.; Vékey, K.; Szabó, D.; Rábai, J. MITSUNOBU SYNTHESIS OF SYMMETRICAL ALKYL AND POLYFLUOROALKYL SECONDARY AMINES. [J. Fluorine Chem.](#) **2005**, *126*, 1524-1530.
- <sup>123</sup> Szabó, D., Mohl, J., Bálint, A.-M., Bodor, A., Rábai, J. NOVEL GENERATION PONYTAILS IN FLUOROUS CHEMISTRY: SYNTHESIS OF PRIMARY, SECONDARY, AND TERTIARY (NONAFLUORO-TERT-BUTOXY)ETHYL AMINES. [J. Fluorine Chem.](#) **2006**, *127*, 1496-1504.
- <sup>124</sup> Pavlik, F. J. US Patent 3,385,904 (Minnesota Mining and Manufacturing Co.) May 28, 1968 (application: October 30, 1962); *Chem. Abstr.* **1968**, 69, 26753x.
- <sup>125</sup> Knunyants, I. L., Dyatkin, B.L. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1964**, 5, 923-925.
- <sup>126</sup> Jiang, Z.-X.; Yihua Bruce Yu, Y. B., FLUOROUS MIXTURE SYNTHESIS OF ASYMMETRIC DENDRIMERS, Article ASAP, [J. Org. Chem.](#) **2010**, XXX, 000-000. pp. A-F; DOI: 10.1021/jo100102a
- <sup>127</sup> Chu, Q.; Henry, C.; Curran, D. P. SECOND-GENERATION TAGS FOR FLUOROUS CHEMISTRY EXEMPLIFIED WITH A NEW FLUOROUS MITSUNOBU REAGENT. [OrgLett](#) **2008**, *10*, 2453-2456.
- <sup>128</sup> Szabó, D., Nemes, A., Kövesdi, I., Farkas, V., Hollósi, M., Rábai, J. SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF FLUOROUS (S)- AND (R)-1-PHENYLETHYLAMINES THAT EFFECT HEAT FACILITATED RESOLUTION OF (±)-2-(8-CARBOXY-1-NAPHTHLYLSULFINYL)BENZOIC ACID VIA DIASTEREOMERIC SALT FORMATION AND STUDY OF THEIR CIRCULAR DICHROISM [J. Fluorine Chem.](#) **2006**, *127*, 1405-1414.
- <sup>129</sup> Rábai, J.; L.E. Kiss, L. E.; Kövesdi, I.; Szilávik, Z.; Borbás, E. K.; Szabó, D.; Csámpai, A.; Pashinnik V.E.; Shermolovich, Y.G. PRACTICE OF FLUOROUS BIPHASE CHEMISTRY (FBC): SYNTHESIS AND DESIGN OF HIGHER GENERATION FLUOROPHILIC COMPOUNDS. [13<sup>th</sup> European Symposium on Fluorine Chemistry](#), July 15-20, 2001, Bordeaux, France.
- <sup>130</sup> Rábai, J.; Szabó, D.; Borbás, E. K.; Kövesi, I.; Kövesdi, I.; Csámpai, A.; Gömöry, Á.; Pashinnik, V. E.; Shermolovich, Y. G. PRACTICE OF FLUOROUS BIPHASE CHEMISTRY:

---

CONVENIENT SYNTHESIS OF NOVEL FLUOROPHILIC ETHERS VIA A MITSUNOBU REACTION. [\*J. Fluorine Chem.\* \*\*2002\*\*, \*114\*, 199-207.](#)

<sup>131</sup> Szabó, D.; Bonto, A.-M.; Kövesdi, I.; Gömör, Á.; Rábai, J. SYNTHESIS OF NOVEL LIPOPHILIC AND/OR FLUOROPHILIC ETHERS OF PERFLUORO-TERT-BUTYL ALCOHOL, PERFLUOROPINACOL AND HEXAFLUOROACETONE HYDRATE VIA A MITSUNOBU REACTION: TYPICAL CASES OF IDEAL PRODUCT SEPARATION. [\*J. Fluorine Chem.\* \*\*2005\*\*, \*126\*, 641-652.](#)

<sup>132</sup> de Wolf, E.; Ruelle, P.; van den Broeke, J.; Deelman, B.-J.; van Koten, G. PREDICTION OF PARTITION COEFFICIENTS OF FLUOROUS AND NONFLUOROUS SOLUTES IN FLUOROUS BIPHASIC SOLVENT SYSTEMS BY MOBILE ORDER AND DISORDER THEORY. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 1458-1466.

<sup>133</sup> Rábai, J., Bálint, A.-M., Szíjjártó, C., Szabó, D. MIXTURE SYNTHESIS OF FLUOROUS KETALS: MITSUNOBU REACTION OF HOMOLOGOUS 3-PERFLUOROALKYL-PROPANOLS WITH HEXAFLUOROACETONE SESQUIHYDRATE AND COLLECTIVE DETERMINATION OF FLUOROPHILICITY VALUES. [\*QSAR and Combinatorial Science\* \*\*2006\*\*, \*25\*, 761-765.](#)

<sup>134</sup> Boswell, P. G.; Lugert, E. C.; Rábai, J.; Amin, E. A.; Bühlmann, P. COORDINATIVE PROPERTIES OF HIGHLY FLUORINATED SOLVENTS WITH AMINO AND ETHER GROUPS. [\*J. Am. Chem. Soc.\* \*\*2005\*\*, \*127\*, 16976 – 16984.](#)

<sup>135</sup> Boswell, P. G.; Szíjjártó, Cs.; Jurisch, M.; Gladysz, J. A.; Rábai, J.; Bühlmann, P. FLUOROPHILIC IONOPHORES FOR POTENTIOMETRIC pH DETERMINATIONS WITH FLUOROUS MEMBRANES OF EXCEPTIONAL SELECTIVITY. [\*Analytical Chemistry\*, \*\*2008\*\*, \*80\*, 2084-2090.](#) <sup>136</sup> Lai, C.-Z.; Koseoglu, S. S.; Lugert, E. C.; Boswell, P. G.; Rábai, J.; Lodge, T. P.; Bühlmann\*, P. FLUOROUS POLYMERIC MEMBRANES FOR IONOPHORE-BASED ION-SELECTIVE POTENTIOMETRY: HOW INERT IS TEFLON AF? *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1598–1606.

<sup>137</sup> Barlow, M.G.; Haszeldine, R.N.; Hubbard R., THE VALENCE-BOND ISOMERS OF HEXAKIS(TRIFLUOROMETHYL)- AND HEXAKIS(PENTAFLUOROETHYL)-BENZENES *Chem. Commun.*, **1969**, 202-203.

<sup>138</sup> Flowers, W.T.; Haszeldine, R.N.; Kemp, J.E.G., BENZOCYCLOBUTENE AND STABLE XYLYLENE FORMATION FROM HEXAKIS(PENTAFLUOROETHYLBENZENE), *Chem. Commun.*, **1969**, 203-203.

<sup>139</sup> Homma, T.; Harano, K., Isobe, H.; Nakamura, E. NANOMETER-SIZED FLUOROUS FULLERENE VESICLES IN WATER AND ON SOLID SURFACES. [\*Angew. Chem. Int. Ed.\* \*\*2010\*\*, \*49\*, 1665 –1668.](#)

<sup>140</sup> (a) Rábai, J. FLUOROUS CHEMISTRY AND ITS APPLICATION PERSPECTIVES IN THE FIELD OF FLUOROORGANIC AND FLUOROINORGANIC COMPOUNDS. *The First International Sibirian Workshop-Advanced Inorganic Fluorides, 2003. Novosibirsk, Russia.* Proceedings of ISIF-2003. pp. 198-201. ISBN 5-901688-04-5 E; (b) Rábai, J. FUN AND GAMES WITH FLUOROUS PHASES. In: *Handbook of Fluorous Chemistry*, Gladysz, J.A.; Horváth, I.T.; Curran, D.P. Eds., Wiley-VCH, Weinheim, 2004, pp. 574-585.

<sup>141</sup> (a) Rábai, J.; et al; 'FLUOROUS CHEMISTRY AND ITS APPLICATION PERSPECTIVES IN THE FIELD OF FLUOROORGANIC AND FLUOROINORGANIC COMPOUNDS.' *The First International Sibirian*

---

*Workshop-Advanced Inorganic Fluorides*, 2003. Novosibirsk, Russia. [Proceedings of ISIF-2003. pp. 198-201](#). ISBN 5-901688-04-5 E; (b) J. Rábai, 'FUN AND GAMES WITH FLUOROUS PHASES'. In: [Handbook of Fluorous Chemistry. pp. 574-585](#). Gladysz, J. A.; Horváth, I. T.; Curran, D.P. Eds., Wiley-VCH, Weinheim, 2004,

<sup>142</sup> Chu, Q.; Yua, M. S.; Curran, D. P. NEW FLUOROUS/ORGANIC BIPHASIC SYSTEMS ACHIEVED BY SOLVENT TUNING. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9890–9895.

<sup>143</sup> (a) Rábai, J.; Takács, T. F. (2004), *unpublished results*; (b) Takács, F. T. MSc THESIS, *Department of Organic Chemistry, Eötvös Loránd University*, Budapest, 2005.

<sup>144</sup> Jacques, J.; Collet, A.; Wilen, S. H. ENANTIOMERS, RACEMATES, AND RESOLUTIONS, Wiley-Interscience, New York, 1981.